Verlaufskontrolle der Laborwerte und Befunde von Arbeitern, die mit para-tertiär-Butylphenol (ptbP) Kontakt hatten.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Christa Breitenfeldt
aus Moers

Bonn 1980

Verlaufskontrolle der Laborwerte und Befunde von Arbeitern, die mit para-tertiär-Butylphenol (ptbP) Kontakt hatten.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Christa Breitenfeldt
aus Moers

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. O.E. Rodermund, Ulm

2. Gutachter: Prof. Dr. W.K. Lelbach

Aus der Hautklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. H.W. Kreysel

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

meiner Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0005

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	Einleitung	6
2.	Forschungsbericht	8
2.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften des ptbP	8
2.2.	Industrielle Verwendung des ptbP	9
2.3.	Allgemeine Bemerkungen über die Wirkung von Alkylphenolen im Organismus	1o
2.4.	Die Wirkung von ptbP im Organismus	17
2.4.1.	Beobachtungen von Krankheitserscheinungen am Menschen	17
2.4.2.	Tierexperimente zur Klärung der Krankheitserscheinungen	27
2.4.3.	Hauttestungen mit ptbP am Menschen	31
3.	Verlaufskontrolle der Laborwerte und Befunde an 31 ptbP-Arbeitern	33
3.1.	Methodische Vorbemerkungen	33
3.2.	Beschreibung der Arbeitsverhältnisse	37
3.3.	Verlaufskontrolle ausgesuchter Laborwerte und Befunde	38
3.4.	Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse	89
4.	Diskussion	95
5.	Anhang: Bilddokumentation der Depigmentierungen	1o2
6.	Literaturverzeichnis	1o5

1. Einleitung

ptbP ist ein einfach substituiertes Alkylphenol. Alkylierte Phenole spielen in der chemischen Industrie eine wichtige Rolle und finden auf den verschiedensten Gebieten Anwendung. Sie eignen sich besonders als Stabilisatoren, d.h. sie verhindern weitgehend die Oxydation von Substanzen, wenn sie in diesen in ganz geringen Zusätzen enthalten sind. Ein Teil der Alkylphenole ist als physiologisch unbedenklich erkannt. Das gilt insbesondere für mehrfach substituierte Alkylphenole wie beispielsweise 2,6-di-tertiär-butyl-V-Methylphenol. (Vgl. Mitteilungen aus dem Bundesgesundheitsamt,(5)),

Offenbar verhalten sich aber nicht alle Alkylphenole im menschlichen und tierischen Organismus inert. Seit den Forschungen von OLIVER et al.(36) gegen Ende der dreißiger Jahre sind Störungen im menschlichen Organismus als Folge berufsbedingten Kontaktes mit Alkylphenolen bekannt. Die gesundheitsschädigende Wirkung von ptbP stellte als erster MALTEN (MALTEN,31) bei Schuhmachern fest, die mit einem bestimmten Leim arbeiteten und daraufhin eine allergische Dermatitis zeigten.

Nach MALTEN stellte die medizinische Forschung völlig unabhängig voneinander in Rußland, Holland, Japan, den USA und schließlich auch in Deutschland vitiligoartige Depigmentierungen als Folge berufsbedingten Kontaktes mit ptbP in den Mittelpunkt ihrer Berichte und Diskussionen ohne Schäden an inneren Organen zu erwägen. MALTEN geht in einem späteren Aufsatz dieser Frage zwar nach, kann aber bei internen Untersuchungen keine pathologischen Befunde entdecken (MALTEN et al., 30)

Erst die neuesten Forschungen von O.-E. RODERMUND und H. WIELAND in den siebziger Jahren weisen im Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen eine systemische Wirksamkeit von ptbP nach. An diesem Punkt setzt diese Arbeit an. Während sich die bisherigen

Feststellungen über die Wirksamkeit von ptbP auf die Untersuchung weniger Betroffener stützen mußte, wird in dieser Arbeit die Verlaufskontrolle der Laborwerte von 31 Arbeitern, die mit ptbP in Berührung kamen, durchgeführt.

Bevor diese Ergebnisse im dritten und vierten Teil der Arbeit dargestellt und diskutiert werden, erscheint es sinnvoll, zunächst einmal ptbP in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie in seiner chemischen Verwendung vorzustellen. Daraufhin soll die Wirkung von Alkylphenolen im allgemeinen und ptbP im besonderen auf den menschlichen und tierischen Organismus dargestellt und diskutiert werden.

2. Forschungsbericht

2.1. Chemische und physikalische Eigenschaften des ptbP

Die Strukturformel ist in Abb. 1 verdeutlicht

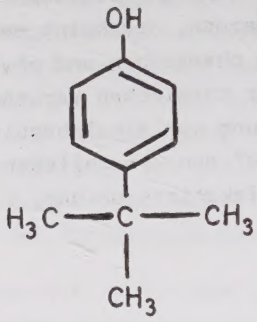


Abb. 1:
ptbP ist ein einfach substituiertes Phenol mit der Summenformel: $C_{10}H_{14}O$.

Das Alkylphenol ist bei Normaltemperatur eine kristalline Substanz und liegt meistens auch in dieser Kristallform vor. Bei 97 bis 98° Celsius schmilzt es und ist eine farblose klare Flüssigkeit. Unter Normaldruck (760 Torr) siedet dieses flüssige ptbP bei 237 bis 238° Celsius. ptbP hat einen schwachen phenolischen Geruch. In Wasser läßt es sich nicht lösen, in Alkoholen, Äthern und Ketonen ist es jedoch löslich. Sein Molekulargewicht ist 150, Dampfdruck: 130 mm Hg/ 20° Celsius. Das spezifische Gewicht der Flüssigkeit bei 100° Celsius ist o,91, der Flammpunkt 118, die Viskosität bei 100° Celsius 3 cP. (GOLDMANN et al., 16)

2.2. Industrielle Verwendung des ptbP

Laut Merck Index von 1960 dient ptbP in der Industrie als Einsatzstoff für Lackrohstoffe, Emulgatoren und Netzmittel, Antioxydantien für die Kautschukverarbeitung und Mineralölkonfektionierung.

"Use: Intermediate in the manufacture of varnish and laquer resins; as a soap antioxidant; ingredient in deimulsions for oil field use; in motor oil additives." (Merck Index,48)

KAHN(26) berichtet, daß ptbP in einigen Desinfektionsmitteln, in Insektiziden, in Deodorants und in synthetischem Öl vorkommt. Auch als Vermittler für Gummi und Antioxidantien wird es genutzt. Es wird auch in Tinten verwendet und in Harzen, um Latexleim eine initiale adhäsive Kraft zu geben. (MALTEN et al.,3o)

2.3. Allgemeine Bemerkungen über die Wirkung von Alkylphenolen im Organismus

Schon 1936 machte OETTEL (34) die interessante Beobachtung, daß das Haar schwarzer Katzen durch Füttern von 30 mg Hydrochinon pro kg Körpergewicht grau wurde.

Erstes Auftreten von Depigmentierungen an Menschen, und zwar bei amerikanischen schwarzen und weißen Arbeitern einer Lederfabrik erwähnte OLIVER 1939 (36). Die betroffenen Personen zeigten weiße Flecke an den Händen, die auffälligerweise alle so geartet waren, als rührten sie von den bei der Arbeit getragenen Gummihandschuhen her (Abb. 2). Allerdings zeigten einige Arbeiter nicht nur an diesen Stellen Depigmentierungen, sondern auch an anderen Körperstellen, die insbesondere nicht mit dem Gummi Kontakt hatten (Abb. 3). Als hierfür verantwortliche Substanz

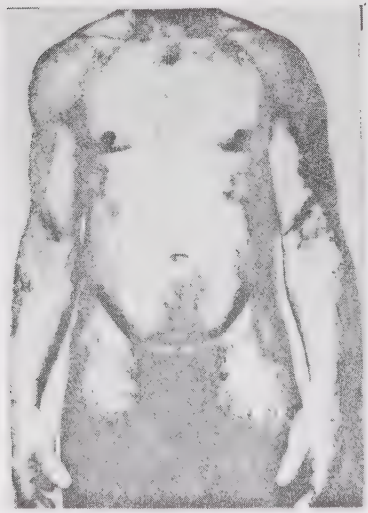


Abb. 3 Abb. 2

Abbildungen 2 und 3 aus Occupational Leukoderma, OLIVER, E.A., L. SCHWARZ & WARREN, L.H.

Journal of the American Medical Association Vol. 113 Nr.10 Seiten 927/928 (1939)

stellte sich bei Patch-Testen ein Antioxydationsmittel heraus, das aus Monobenzyläther des Hydrochinon besteht und weniger als 1 % unverdünntes Hydrochinon enthält.

Experimentelle Forschungen an schwarzen Meerschweinen führte BRUN (2) 1960 zum ersten Mal durch. Er applizierte täglich Methyl-Äthyl- und Benzylphenoläther auf die pigmentierten Brustwarzen der Tiere. Nach 3 bis 4 Wochen entstanden Depigmentierungen.

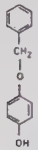


Abb. 4: Benzyl-phenol-äther

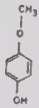


Abb. 5: Methyl-phenol-äther

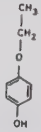


Abb. 6: Äthyl-phenol-äther

1961 induzierte er ebenfalls an Meerschweinchen lokale Depigmentierungen, indem er die Brustwarzen mit Vaseline bestrich, die Para-Cresol in 1 %iger Konzentration enthielt (3).

1967 produzierte er mit Äthylphenoläther in 13 %iger Konzentration in Vaseline Depigmentierungen bei Meerschweinchen (4).

Nach viertägiger Behandlung der pigmentierten Brustwarzen der Tiere war in den Melanozyten nahe der Dermal-Epidermalgrenze kein Melanin mehr zu finden. Die Dopa-Reaktion fiel jedoch positiv aus. Nach 3 Wochen täglicher Applikation war die Epidermis völlig frei von Pigment und Dopa-negativ. Endete die Behandlung hier, waren die Melanozyten noch in der Lage, sich zu repigmentieren. Wurde den Meerschweinchen diese Vaseline 5 Wochen lang auf die Brustwarze gestrichen, waren die Melanozyten außer Stande, sich zu repigmentieren. Dieser Effekt scheint eher auf ein toxisches Geschehen hinzuweisen, als auf eine bloße Enzymblockade (BRUN, (4) BLEEHEN et al. 1968 (1) beweisen anhand von Tierexperimenten, daß 4-Isopropylcatechol, 4-Tertiärbutylcatechol, Betamercaptoäthylamin, Hydrochloride und N-2-Mercaptodimethylaminhydrochlorid depigmentierende Eigenschaft besitzen. Viele dieser Substanzen können auch ein Kontaktekzem hervorrufen.

1970 berichten M. IKEDA et al. (22) von zwei Arbeiterinnen, die Depigmentierungen zeigten, nachdem sie alkalischen Reinigungsmitteln ausgesetzt waren. Die Analyse der Reinigungsmittel ergab, daß die Waschmittel freie Alkylphenole enthielten, möglicherweise Octylphenol und Nonylphenol, die auch für diese Depigmentierungen verantwortlich gemacht wurden. Depigmentierungen zeigten sich nicht nur an den Händen der Frauen, sondern auch an anderen Körperteilen, so z.B. Lumbal- und Perianalregion und Schulter - wie die Abbildung Nr. 8 zeigt -, die ja sicherlich nicht mit den Waschmitteln in Berührung kamen.

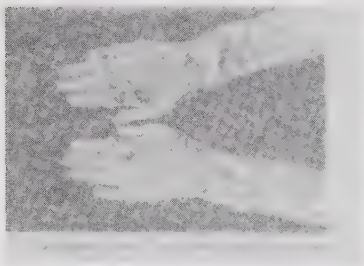


Abb. 7

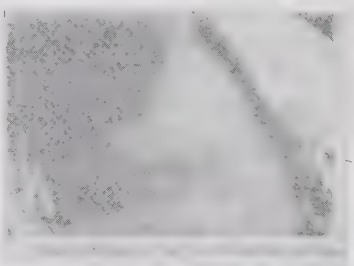


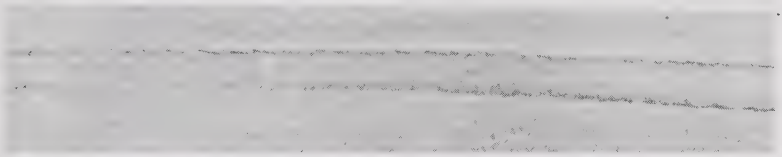
Abb. 8

Abbildungen aus: IKEDA, M., OHTSUJI, H. und MIGAHARA, S.: "Two cases of Leucoderma, presumably due to Nonyl- or Octylphenol in synthetic detergents". Industrial Health, 8, 192 (1970)

SHELLY berichtet 1972 (45), daß eine einmalige Applikation von Wäschetinte auf dem Fell von schwarzen CBA/J Mäusen eine Haardepigmentierung induziert. Die Depigmentierung entstand allerdings nicht sofort nach der Behandlung, auch nicht nach dem ersten der Behandlung folgenden Haarcyclus, sondern später. Obgleich verspätet im Auftreten war der Verlust des Haarpigmentes dauerhaft, denn auch bei den nachfolgenden Haarcyclen - waren sie nun spontan oder durch Epilation induziert - blieb die Depigmentierung des Felles erhalten. Auffallend war, daß das Fell nicht über die gesamte Fläche, die mit Tinte bestrichen worden war, weiß wurde, sondern daß ein lineares Band innerhalb der behandelten Fläche entstand. Die benutzte Wäschetinte enthielt Negrosin, Phenol, Cresol und Shellac in Alkohol gelöst.

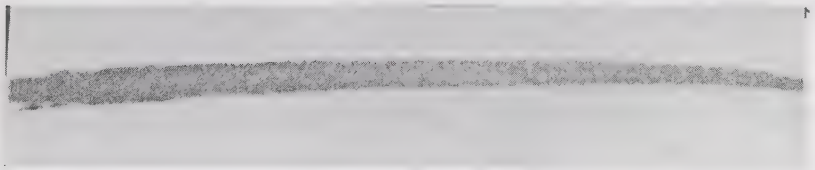
FIG. 1A, B, C. Linear white bands of depigmented hair seen in female CBA J agouti mice after approximately six months after local application of black laundry ink to entire head and neck. In C, note lighter pigmentation of hair on ear as well.

Abb. 9



Hair from site of patterned pigment loss, due to ink, shows complete absence of melanin granules. Dopa stain of hair follicle was negative. × 730.

Abb. 10a



Hair from adjacent site still in area of ink application shows normal complement of melanin. × 730.

Abb. 10b

Abbildungen aus:
SHELLY, W.B., RAQUE, C.J. "Delayed Üatterned Depigmentation" in CBA/J Mice Following Application of Laundry Ink. Journal of Investigative Dermatology 59, 202 (1972)

1974 wurden ebenfalls von SHELLY (46) Depigmentierungen und Haarverluste an Mäusen beschrieben, diesmal jedoch mit Tinte, die zur Glas- und Porzellanmalerei verwendet wurde. P-Cresol wurde als die verantwortliche Substanz in dieser Tinte identifiziert. Die bemerkenswerteste Entdeckung war die versteckte Haardepigmentation, die bei nur oberflächlicher Betrachtung des Fells nicht erkannt werden konnte. Erst bei der Teilung der Haare wurde deutlich, daß die neuen Haarschafte weiß, die Spitzen aber nicht entfärbt waren. Es traten musterhafte Haarpigmentverluste in Form von Bändern, Windungen und Flecken von Depigmentierungen auf, die auf eine einzige Sensibilität der follikulären Melanozyten gegenüber dem toxischen Effekt von P-Cresol zurückgeführt wurden. Diese Sensibilität besteht wahrscheinlich während der ersten Tage der neuen Haarformation, d.h. während der initialen anagenen Phase (46).

Magnified view of hairs from Fig 1a showing non-pigmented shaft and melanized tip following *p*-cresol treatment (× 160).

Abb. 11

Abbildung aus: SHELLY, W.B. "Cause of Ink Induced Hair Depigmentation in mice". British Journal of Dermatology 90, 169 (1974)

Ortho- und Meta-Cresol als auch Negrosin, schweflige Säure, Aceton und Shellac ließen keine Entfärbungen entstehen. Phenol zeigte einen depigmentierenden Effekt nur am Schaft. Es produzierte aber keine musterhafte Weißung der Oberfläche so wie die

Abb. 12

TABLE 1. Results of topical application of Aero* laundry-ink and its components on pigmentation of new hair regrowth after plucking of lower back of CBA/J mice (five mice in each group)

Chemicals	2 weeks		6 months	
	White surface patterns	Dark tip,* white shaft	White surface patterns	Dark tip,* white shaft
o-Cresol	–	–	–	–
m-Cresol	–	–	–	–
p-Cresol	+	+	+	+
Laundry-ink 5%	+	–	Did not survive	
Laundry-ink 15%	+	–	Did not survive	
Laundry-ink 50%		Lethal		
Nigrosin	–	–	–	–
Phenol	–	+	–	slight
Shellac	–	–	–	–
Sulphuric acid	–	–	–	–
Acetone control	–	–	–	–
8-Hydroxyquinoline control	–	–	+	–

* Visible only on parting hair

Abb. 12 aus: SHELLY, W.B.: P-Cresol: Cause of Ink-Induced Hair Depigmentation in mice. British Journal of Dermatology 90, 169-173 (1974)

Tinte es tat. Der Farbverlust wurde nach drei Wochen registriert, war aber nach sechs Monaten weitgehend verschwunden. Dagegen blieb der Paracresoleffekt bestehen (46).

In der Tabelle (Abb. 12) sind die Befunde noch einmal zusammengestellt. Äußerst instruktiv waren auch die Experimente von SEARLE (44) und HADDOW (19). Die Autoren waren fähig, durch topische Applikation von 8-Hydroxychinon und durch Füttern von Alloxazinfarbstoff nacheinander Depigmentation oder Färbung in Form von Bändern, Windungen, Scheiben oder anderen Mustern zu erzeugen. In jedem Fall war auch hier die Depigmentation abhängig von dem chemischen Stoff, der während der sensiblen Phase des Haarwachstumscyclus auf das Haarfollikel einwirkt. An dieser Stelle könnte man auf die Beobachtungen von POTTEN (37) und EPPLER et al. (12) hinweisen, die eine ähnliche Sensibilität der Haare gegenüber Bestrahlung bemerkt haben. Nachdem man eine neue Haarwachstumsperiode induzierte, waren die Follikelmelanozyten der Tiere für einen kurzen Zeitraum von zwei oder drei Tagen gegenüber Bestrahlung sensibilisiert. Nur während dieser Periode kann Bestrahlung eine Formation von weißen Haaren induzieren.

Alle diese Beobachtungen berichten von Depigmentierungen der Haut oder Entfärbung der Haare. Auffällig ist, daß die verursachenden Substanzen eine organische Ringstruktur besitzen, mit einer Hydroxylgruppe in 4-Position und einer nicht polaren Seitengruppe in 1-Position.

RILEY(38) wies darauf hin, daß die chemische Bedingung einer Substanz, einen depigmentierenden Effekt auszulösen, gerade diese Para-Struktur wäre.

Ähnliches meinte auch LEARNER (29). Er behauptete, daß die Chemikalien, die die Melaninproduktion verhindern, fast immer Mono- und Dihydroxyphenylderivate oder Thiolderivate seien. Bei der Phenylgruppe hänge die depigmentierende Aktivität von der Anwesenheit einer Hydroxylgruppe und einer nicht polaren Seitengruppe an der symmetrischen Gegenseite des Benzolringes ab. Es sei die Paraposition, die das strukturelle Modell von Tyrosin nachahmt. Solche stereochemische Pseudoidentität erklärt zum

Teil die Fähigkeit dieser Verbindungen, in den biochemischen Prozeß der Melaninbildung zu treten und ihn zu beeinflussen.

1970 zeigte RILEY (39) anhand von gekennzeichnetem 4-Hydroxyanisol, daß es selektiv in Melanozyten, die auf einer Gewebekultur gezüchtet wurden, inkorporiert wurde. Er meinte weiter, daß es mit der Tyrosinase in den Melanosomen reagiere und ein Sekundärprodukt forme, das in das Cytoplasma diffundiere und die Zelle töte, wenn nicht durch Tyrosinaseinhibitoren dieser Effekt verringert oder sogar verhindert würde.

2.4. Forschungsbericht über die Wirkung von ptbP auf den menschlichen Organismus

Von besonderem Interesse für diese Arbeit sind die Informationen in der Literatur, die speziell von Krankheitserscheinungen berichten, die durch ptbP hervorgerufen worden sind.

2.4.1. Beobachtungen von Krankheitserscheinungen an Menschen

Erste Beobachtungen über die gesundheitsschädigende Wirkung von ptbP und ptb-Formaldehyd machte MALTEN (31) an Schuhmachern, die mit einem damals in der Lederbranche üblichen Leim zu tun hatten, der beide Substanzen enthielt. Es wurde bei den Schuhmachern eine allergische Dermatitis diagnostiziert. PtbP und ptb-Formaldehyd erwiesen sich als Allergene der Kontaktekzeme, was auch anhand einer epikutanen Testreaktion (Läppchentest) bewiesen wurde.

Jahre später zeigten Schuhträger ebenfalls eine allergische Kontaktdermatitis (32); außer diesen Ekzemen an den Füßen fielen Ekzeme an den Handgelenken auf, hervorgerufen durch geklebte, lederne Uhrarmbänder (50), (13). Von vitiligoartigen Depigmentierungen als Folge eines beruflichen Kontaktes mit ptbP berichten als erste 1962 CHUMAKOV et al. (8), sowie OKUMURA et al.(35). Bei 23 von 52 Arbeitern einer russischen Fabrik stellte CHUMAKOV (8) Depigmentierungen fest. Die Arbeiter kamen bei der Herstellung eines Harzes mit ptbP in Berührung. Bei der Produktion wurde zunächst aus Phenol und Isobutylalkohol in Gegenwart von schwefliger Säure ptbP gewonnen und darauf aus ptbP und Formaldehyd im alkalischen Milieu Paratertiärbutylformaldehydharz hergestellt. Dieses Harz wurde in Wasser gewaschen, zerrieben und dann verpackt. Die ersten drei Fälle von Depigmentierungen traten ungefähr ein Jahr nach Arbeitsbeginn auf. Auffallend war die symmetrische Verteilung der Depigmentierungen in 21 Fällen. Zu der Depigmentierung kamen bei einigen Arbeitern Kopfschmerzen, Schwindel, Durst, Hyperhydrosis, Schlaflosigkeit, neurologische und Hals-, Nasen- und Ohrenbeschwerden.

Die Autoren stellten fest, daß in dieser Fabrik die Durchschnittskonzentration von Phenol und Formaldehyd in der Luft oft die maximal erlaubte Konzentration überstieg, und sie zogen die Schlußfolgerung, daß Inhalation von phenolhaltigem Dampf in Verbindung mit Formaldehyd und harzhaltigem Staub die Depigmentierungen hervorgerufen haben könnte.

In einer japanischen Fabrik, die Paratertiärbutylphenol und Paratertiäroctylphenol herstellte, entwickelten 51 Arbeiter Depigmentierungen, wobei der erste Fall im Frühjahr 1961, also ein halbes Jahr nach Produktionsbeginn zu beobachten war (35). Außer den Depigmentierungen zeigten die japanischen Arbeiter keine Störungen des Allgemeinbefindens. Ohne Kenntnis der Ursache für diese Depigmentierungen änderten die Japaner ihre Arbeitsbedingungen in der betreffenden Abteilung. Man ließ das Dach und die Wände entfernen, um eine bessere Belüftung zu gewährleisten und sorgte für eine ausreichende Ventilation an der Flocke, indem man eine Saugmaschine installierte. Danach ist von neuen Fällen von Vitiligo nicht mehr die Rede (36),(24).

Biopsien der erkrankten Hautareale führten zu folgenden Ergebnissen:

1. In der Basalschicht der Epidermis waren die Melaningranula lokal mäßig vermindert.
2. In der Cutis wurden perivasculär Veränderungen derart beobachtet, daß das Cytoplasma von Kapillarwandzellen, z.B. von Muskelzellen, Endothelzellen und Schwann'schen Zellen sehr stark vakuolisiert war und an einigen Stellen sogar ödematös erschien.
3. Entzündliche Zellinfiltration wurde nicht beobachtet, aber perivaskulär fanden sich vermehrt Histiozyten.

Die Kapillaritis ist wohl als das Wesentlichste dieser histologischen Untersuchung anzusehen; sie ist noch nicht bei spontaner Vitiligo beobachtet worden (26).

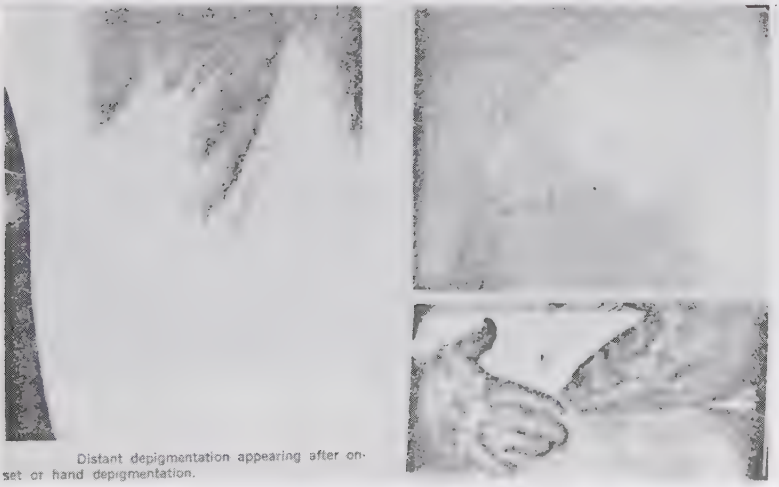
Im Jahr 1968 berichten CALNAN u. HARMAN (6) über Depigmentierungen bei Arbeitern einer Automobilfabrik, in der mit ptbP gearbeitet wurde.

KAHN (26) wies auf die Anwesenheit von ptbP in Desinfektionsmitteln hin. Beim Umgang mit diesen Chemikalien wurden Depig-

mentierungen gesehen. Die Testversuche zeigten, daß lokal aufgetragenes ptbP und verwandte Substanzen eine depigmentierende Wirkung besitzen. Betont wurde vom Autor das Vorkommen von Depigmentierungen an Hautbezirken, die nicht mit dem Desinfektionsmittel in Berührung gekommen waren.

Hands of hospital employee after using phenolic germicide.

Abb. 13



Distant depigmentation appearing after onset of hand depigmentation.

Abb. 14

Abb. aus: KAHN, G.: Depigmentation Caused by Phenolic Detergent Germicides. Archives of Dermatology 102, 177-187 (1970)

MALTEN und SEUTTER (3o) wurden ebenfalls mit dem Problem berufsbedingter Vitiligo bei Arbeitern einer holländischen Fabrik, die unter anderem auch ptbP herstellte, konfrontiert. Der klinische Ablauf der Krankheit wurde wie folgt beschrieben: "Die Depigmentierungen begannen mit kleinen runden oder ovalen Flecken, die manchmal an einer bestimmten Stelle gehäuft auftraten. Durch peripheres Wachstum schlossen sich die Flecken zu größeren Gebieten zusammen, die dann vollständig und gleichförmig depigmentiert waren. Sie zeigten keine anderen Veränderungen im Hautgewebe." Zunächst trat die Depigmentierung an Händen, Unterarmen, Gesicht, Hals und Unterschenkel auf. Bei fortgeschrittenen Depigmentierungen waren auch Genital- und Perianalgegend betroffen. Es lag nahe, an direkten Kontakt vermittelt über die Hände zu denken. Gegen diese Auffassung sprach jedoch, daß bei besonders intensiven Befällen auch große Gebiete des Rumpfes und der Extremitäten in symmetrischer Form befallen waren, so daß interne Mechanismen als Verursacher dieser Depigmentierungen zwingender schienen. Einen Hinweis hierauf bot die Kurzatmigkeit und die Müdigkeit, über die einige der betroffenen Arbeiter klagten. Diese subjektiven Beschwerden konnten jedoch durch interne Untersuchungen nicht objektiviert werden, da sich keine pathologischen Befunde ergaben. Im übrigen wurde durch MALTENS Untersuchung folgendes deutlich:

1. Vitiligoartige Depigmentierungen traten nach ganz unterschiedlichen Expositionszeiten auf.
2. Arbeiter, die die Endprodukte in Behälter abfüllten, waren nicht betroffen.
3. Die Symptome traten nicht nach Verbrennungen mit warmen Phenollösungen auf. Es gab weder am Anfang noch im Verlauf der Depigmentationen eine Dermatitis irritans (Kontaktdermatitis durch kumulative Reize) oder ein Kontaktekzem (allergische Kontaktdermatitis).
4. Die Depigmentierung schien bei einigen Arbeitern an Stellen zu entstehen, die dem direkten Kontakt mit den Chemikalien ausgesetzt waren.
5. Bei einigen Arbeitern trat die Depigmentierung jedoch an Stellen auf, die kaum dem direkten Kontakt ausgesetzt sein

Abb. 15 Abb. 16 Abb. 19

Abb. 17 Abb. 18 Abb. 20

Abb. 15-20 aus: MALTEN, K.E. et al.: Occupational Vitiligo due to Paratertiary Butylphenol and Homologues in: Transactions of the St John's Hospital. Dermatology Society. 57, (1971), S. 126

konnten, und vor allem in symmetrischer Form, so daß an allgemeinere Faktoren als an direkte Exposition als Verursacher der Depigmentierungen zu denken sei, wie z.B. Inhalation oder Ingestion. Die subjektiven Beschwerden stützten diese Auffassung. Allerdings muß einschränkend bemerkt werden, daß keine eindeutige Beziehung zwischen diesen Beschwerden und dem Auftreten der mehr symmetrischen Depigmentierungen bestand. Andererseits verminderten sich beide Beschwerden der Arbeiter nach Versetzung auf einen anderen Arbeitsplatz.

6. Die Autoren zogen auch die Möglichkeit allergischer Mechanismen in Erwägung, ohne diese Annahme jedoch durch Teste bestätigen zu können (39).
   Bei fünf Patienten wurden Biopsien von depigmentierten Hautbezirken durchgeführt. Es fanden sich lediglich bei einem dieser Patienten vereinzelt Melanozyten; diese zeigten geschwollene Mitochondrien, viele Vakuolen und Prämelanosomen, die an ihrer säulenartigen Pigmentverteilung zu erkennen sind. Ebenso erschienen die Mitochondrien der Keratinozyten leicht geschwollen, jedoch ohne Vakuolen. Bei den übrigen vier Patienten ließen sich keine Melanozyten nachweisen.

In Deutschland berichteten erstmals RODERMUND und WIELAND (40) von vitiligoartigen Depigmentierungen bei zunächst drei Arbeitern. Mehrere Monate nach Kontaktaufnahme mit ptbP kam es zum "Auftreten von linsengroßen bis münzgroßen, teilweise auch konfluierenden vitiligoartigen Depigmentierungen an den Handrücken und Fingerrücken, übergreifend auf die Unterarme, an den Fußrücken, am Stamm hier besonders in den Axillen, im unteren Rückenbereich, des weiteren im Genitalbereich." Über die genaue Reihenfolge sowie über den Zeitpunkt des Auftretens vermochten die Autoren keine Angaben zu machen, da den Patienten die Depigmentierungen erst nach Bräunung der Haut auffielen. Bei einem der Patienten ging der Depigmentierung eine dermatitisartige Hautrötung voraus.

Die Autoren stellten sodann in den Mittelpunkt ihrer Erörterungen die Frage, ob direkter Kontakt mit ptbP oder die Inhalation der Substanz als Verursacher der Depigmentationen anzusehen seien.

Gegen direkten Kontakt als Ursache sprachen nach Ansicht der Autoren erstens das symmetrische Verteilungsmuster und zweitens die Arbeitsplatzsituation, die wenig Kontaktmöglichkeit mit der Substanz bot, sondern lediglich mit dem Endprodukt, das nach MALTEN (3o) zu keinen Veränderungen dieser Art führt. Die Autoren vertraten die Auffassung, daß Inhalation für die Depigmentierungen verantwortlich sei. Sie führten folgende Gründe an:

1. "Das symmetrische Verteilungsmuster und die von der spontanen Vitiligo her bekannte kleinfleckige Ausformung schien uns eher auf eine systemisch induzierte Ausprägung nach Inhalation der auslösenden Noxe hinzudeuten." (4o)
2. "...die Möglichkeit zur Inhalation der während des Herstellungsprozesses teilweise dampfförmig auftretenden Substanz, respektive der Inhalation lungengängiger Staubpartikel" war am Arbeitsplatz gegeben (4o).
3. Die bisherigen Tierversuche, die unten noch dargestellt werden.

Die Annahme systematischer Wirksamkeit dieser Substanz veranlaßte RODERMUND und WIELAND zu weitgespannten internen Untersuchungen. Die Frage der Schilddrüsenbeteiligung rückte in den Vordergrund (41), da die Durchsicht der russischen Literatur zum Thema Vitiligo "einen engen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenerkrankungen respektive Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsenmaterial und Vitiligo" erkennen ließ. Dieser Zusammenhang wird in der Literatur "auf eine gemeinsame autoimmunologische Basis mit einer Disposition der Patienten zur Bildung organspezifischer Antikörper zurückgeführt" (41). SPENCER (47) berichtete über Antimelanin-Antikörper bei Patienten mit spontaner Vitiligo. Auch bei anderen Krankheitsbildern, bei denen eine autoimmunologische Grundlage in Erwägung gezogen wird, werden Antikörper gegen weitere Organe in Koppelung mit Vitiligo gesehen (41). Insbesondere wiesen LANGHOFF et al. (27) und CHOPMAN et al. (7) Melaninantikörper bzw. Antikörper gegen das Cytoplasma maligner Melanomzellen bei Vitiligo nach. "Dementsprechend läßt sich das Auftreten von Vitiligo bei malignen Melanomen... als Autoimmunmechanismus erklären" (41). LASSUS et al. (28) diskutierten darüber hinaus eine mögliche Verbindung zwischen Neoplasmen und Vitiligo auf Grund eines Immunvorganges."

Einen ähnlich engen Zusammenhang zwischen Vitiligo und Schilddrüsenerkrankung stellte RODERMUND et al. (41) auch bei den drei betroffenen Arbeitern fest. Alle drei Patienten hatten eine Struma Grad II, bei einer euthyreoten Stoffwechsellage. "Die basale TSH-Sekretion ist signifikant gesteigert bei überschießender Stimulationsreaktion nach Injektion von Thyreotropin-Releasing-Hormon. Bei negativem LATS-Nachweis ist der Thyreoglobulin-Antikörper-Nachweis positiv, wenn auch in niedrigen Titerstufen" (41).

Alle diese Befunde berechtigten "zu der Annahme einer intrathyreoidalen Störung der Schilddrüsenhormonsynthese. Als weiterer Beweis einer gesteigerten thyreotropen Partialfunktion der Hypophyse ist ferner die erhöhte Reaktionsbereitschaft auf die TRH-Stimulation anzusehen" (41). Die gesteigerte TSH-Sekretion kompensiert die leicht eingeschränkte Hormonsynthese. Auffällig war auch der positive Antikörpernachweis. GOUDIE et al. (17) zeigte auf, daß solche positiven Antikörperbefunde bei schilddrüsengesunden Personen auf eine fokale Thyreoiditis hindeuten. Die Beeinträchtigung der Schilddrüsenhormonsynthese könnte als eine immunologische Reaktion auf eine Schädigung der Zellen des Schilddrüsengewebes durch ptbP verstanden werden.

In einer weiteren Untersuchung erhärteten RODERMUND et al. (42) ihre These von der systemischen Wirkung des ptbP, indem sie bei den betroffenen Arbeitern nicht nur Depigmentierungen und Schilddrüsenfunktionsstörungen, sondern auch Leberfunktionsstörungen und bei zwei der drei Patienten zusätzlich eine Milzvergrößerung feststellten.

Die Leberbefunde könnten nach Ansicht der Autoren als toxische Alteration interpretiert werden. Dies ließ vermuten, daß die Veränderungen von ptbP verursacht wurden. Die durch ptbP ausgelösten systemischen Veränderungen manifestierten sich demnach nicht nur an der Haut und an der Schilddrüse.

Tab. 1. Einige Befunde der drei untersuchten Patienten (Kontrollwerte in Klammern)

	Fall 1 20 Jahre	Fall 2 24 Jahre	Fall 3 35 Jahre
GOT (Norm bis 12 U/l)	13 (15)	15 (15)	13 (15)
GPT (Norm bis 12 U/l)	13 (11)	17 (15)	15 (15)
Bromsulfalein-Retention	12,4% (15%)	6,9% (5%)	12,2% (7%)
Laparoskopiebefund (Auszug)	auffällig teigig-ödematöse Konsistenz der Leber, funktionelle Gallenstauung, leicht vergrößerte, oberflächlich unauffällige Milz	oberflächlich glatte, bei verwaschener Läppchenzeichnung diffus vermehrt gerötete Leber von auffällig teigig-ödematöser Gewebsbeschaffenheit. Milz durch Netzgewebe überdeckt	oberflächlich leicht gewellte, bei verwaschener Läppchenzeichnung diffus vermehrt gerötete Leber. Angedeutete feinste streifig-netzige Kapselfibrose bei geringer Kapselgefäßvermehrung. Unauffällige Gewebskonsistenz. Milz nicht darstellbar
Thyreoglobulin-Antikörper	1 : 250	1 : 250	1 : 2500
Radiojodzweiphasentest:			
a) Aufnahme Normalwerte			
2 h 16,3 ± 4,2%	12	19	16
24 h 43,2 ± 6,3%	28	43	38
48 h 43,8 ± 6,7%	28	43	37
b) Umsatz ^{131}J (nach 48 h) < 0,25%/l	0,01	0,01	0,01
TRH-Test Normalwerte			
0 min 4,3 ± 0,11 µU/ml	8,9	9,1	8,6
15 min 9,4 ± 0,32 µU/ml	12,8	14,9	13,9
30 min 13,8 ± 1,12 µU/ml	17,5	17,2	16,1
45 min 12,2 ± 0,94 µU/ml	18,9	19,1	18,2
60 min 10,2 ± 0,41 µU/ml	11,3	13,8	14,0
90 min 8,2 ± 0,18 µU/ml	7,8	9,4	9,2

Abb. 21

Abb. 21 aus: RODERMUND, O.E. et al. (42)

Die Ergebnisse von RODERMUND et al. wurden in eindrucksvoller Weise von GOLDMANN und THIESS(16) bestätigt. Die Autoren verglichen 12 Fälle von berufsbedingter Vitiligo durch ptbP mit 12 nicht beruflich bedingten Vitiligoerkrankungen. Bei 9 Personen mit beruflich bedingter Vitiligo und bei 10 Personen mit Vitiligo sui generis ließ sich neben dem Leukoderm im Szintigramm eine euthyreote Struma nachweisen. (Hierbei ist die Person, deren Struma in der Tabelle von GOLDMANN und THIESS mit (+-) gekennzeichnet wurde, mit hinzugerechnet.) Bei 9 Personen mit beruflich bedingter Vitiligo (hierbei ist eine Person, bei der der Bromthaleintest mit (+-) gekennzeichnet wurde, mitgerechnet) und bei 6 Personen mit Vitiligo sui generis fiel der Bromthaleintest positiv aus. Immunteste waren bei 2 Personen mit beruflich bedingter Vitiligo und bei 6 Personen mit Vitiligo sui generis positiv.
Die Trias Vitiligo, Hepatose und Struma euthyreotica ist äußerst auffällig. Einen Unterschied zwischen beruflich bedingter Vitiligo und Vitiligo sui generis konnten sie nicht feststellen.

GOLDMANN und THIESS bieten einen Versuch der Erklärung für die Lokalisation der Depigmentierungen an, indem sie viscerale Projektionen diskutieren (HAUSER,21). Es sei anzunehmen, daß die Vitiligo nach Resorption von ptbP in der Folge früherer, bis dahin unbemerkt abgelaufener Gesundheitsschäden auftritt. Die Vitiligo stellt somit eine dermatologische Teilerscheinung einer Intoxikationsfolge mit weiterer Symptomatik dar(16).

Im Dezember 1977 erschien ein Artikel, in dem JAMES, O. et al. (25) von 198 beruflich mit ptbP exponierten Männern berichten. 54 dieser Männer zeigten Depigmentierungen. Die Autoren sind der Auffassung, daß ptbP über einen systemischen Mechanismus Vitiligo bewirkt und daß die Schwere des Befalls von der Expositionszeit abhängt.

Ein Zusammenhang mit einer Autoimmunstörung wurde nicht gefunden. Nur 2 der 54 Männer hatten Schilddrüsenantikörper. DINGLE et al. (1o) fand, daß 6% der Bevölkerung Antikörper gegen Thyreoglobulin besitzen. Der oben genannte Befund spricht somit nicht für eine immunologisch bedingte Schilddrüsenkrankheit bei den ptbP-Exponierten.

CUNLIFFE et al.(9) fand dagegen bei 23% der Männer mit Vitiligo sui generis positive Schilddrüsenantikörper. Auf der Suche nach anderen Krankheitserscheinungen ermittelten JAMES, O. et al. (25) bei 6 Personen leicht von der Norm abweichende Leberfunktionsteste; anhand von Leberbiopsien wurde ein Leberschaden bestätigt. Von den übrigen 144 Männern, die keine Vitiligo zeigten, hatten nur 2 Personen anormale Leberfunktionsteste. Die Autoren halten es für möglich, daß der bei den 6 Personen gefundene Leberschaden mit der ptbP-Exposition zusammenhängt.

2.4.2. T i e r e x p e r i m e n t e zur Klärung der Krankheitserscheinungen

Die Tierexperimente verbinden mit der Untersuchung von ptbP folgende Fragen:
In welchen Konzentrationen, in welchen Lösungsmitteln, auf welchen Wegen dringt ptbP in den Körper ein und welche Reaktionen werden hier ausgelöst ?

Durch lokale Applikation von ptbP erzeugte HARA 1962 (3o) eine Kapillaritis. HARA et al. diskutierten neben dem direkten Kontakt, bei dem die Substanz von außen her durch die Haut penetriert, auch ein Eindringen via Inhalation oder Ingestion und nachfolgendem Transport auf dem Blutwege.

Bei der durch lokale Applikation hervorgerufenen Kapillaritis könnte das durch die erkrankten Hautkapillaren durchsickernde Blut nach Auffassung des Autors eine Exposition der Melanozyten von innen möglich machen. Die beobachtete Symmetrie der depigmentierten Hautareale, vor allem in den Gebieten, die wohl kaum dem Stoff in direktem Kontakt ausgesetzt waren, könne als Folge einer generalisierten Kapillaritis verstanden werden.

1966 verabreichte HARA (3o) männlichen Mäusen täglich über einen Zeitraum von sieben Monaten subcutane Injektionen von 0,05 ml Olivenöl mit 0,01 M ptbP; 1969 machte er die gleichen Versuche mit p-Octylphenol. Depigmentationen wurden 12 Wochen nach Beginn der Injektionen von ptbP und 9 Wochen nach Beginn der Injektionen von p-Octylphenol beobachtet.

1967 führte HARA (3o) an schwarzen C 57-Mäusen Experimente mit ptbP durch. Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurde den Tieren dreimal pro Woche 0,2 M ptbP in 0,2 ml Olivenöl gelöst oral verabreicht. Bei der Mehrzahl der Tiere beobachtete man diffuse oder fleckige Depigmentierungen.

BABANOV et al. experimentierten 1962 (33) mit schwarzen Kaninchen. Acht schwarzen Kaninchen wurde 0,5% ptbP gelöst in ol. persecarium i.m. injiziert, 7,5 mg pro kg Körpergewicht des Tieres. Vier schwarzen Kaninchen wurde dieselbe Menge ins Futter

gegeben. 12-20 Tage nach Versuchsbeginn wurde eine Graufärbung sichtbar und zwar ohne vorherige Braunfärbung. Bei drei der injizierten Tiere war graues Haar noch zwei Jahre nach Beendigung der Verabreichung vorhanden. Aufgrund der Beobachtungen kamen die Autoren zu der Annahme, daß ptbP im Körper zu ptb-Catechol oxidiert wird, was ein strengerer Inhibitor von Oxidationsreaktionen ist, im speziellen Fall die Oxydationsreaktion bei der Malaninbildung, die nach Bildung von Dopachinon folgt.

CHUMAKOV et al. behandelten 1962 (33), (119) ihre schwarzen Kaninchen ebenfalls mit ptbP in ol. persecarium gelöst. Den Tieren wurden täglich i.m. Injektionen von 10 mg/kg über einen Zeitraum von sechs Wochen verabreicht. Die Kaninchen zeigten kleine Flecken von grauen Haaren an den Flanken und auf dem Rücken.

Das Auftreten von Leukoderma bei vier Arbeitern einer Hebelgesellschaft führten GELLIN et al. (14) zu umfangreichen experimentellen Forschungen. Diese Arbeiter hatten mit einem Öl zu tun, das tertiär-butyl-Catechol als antiarrosives Agens in einer Konzentration von 0,005% enthielt. Im Rahmen dieser Untersuchungsreihe wurde auch ptbP auf seine depigmentierende Eigenschaft hin untersucht. 12 schwarzen Meerschweinchen wurde die Substanz drei Wochen lang täglich lokal auf eine 3x3 cm große rasierte Stelle auf dem Rücken appliziert. ptbP in einer Konzentration von 0,005, 1,5 und 10 Gramm in 100 ml Aceton erwies sich als ineffektiv was die Depigmentationen betrifft, obgleich die beiden höheren Konzentrationen die betreffenden Hautbezirke irritierten. Mit Dimethylsulfoxyd oder mit Propylenglykol als Lösungsmittel war ein sowohl depigmentierender als auch irritierender Effekt von ptbP nur bei 10 g/100 ml Lösungsmittel, aber nicht bei 1 g oder 5 g zu beobachten.

Der beachtenswerte Punkt bei GELLIN et al.(14) ist, daß der depigmentierende Effekt einer offenen lokalen Applikation von Lösungsmitteln abhängig war.

KAHN applizierte 1970 (26) ptbP in 6 % Konzentration in Dimethylsulfoxyd gelöst in das linke Ohr von pigmentierten Meerschweinchen, die eine Woche lang mit 10 % sod. Laur. sulf. lokal vorbehandelt wurden. Bei allen Tieren trat eine starke lokale

irritierende Reaktion auf, aber nur wenige Meerschweinchen zeigten eine (minimale) Depigmentation. Auch MALTEN(3o) machte Versuche an Tieren. 15 wildfarbenen Meerschweinchen wurde ptbP in 20 % Kontentration im gelben, weichen Paraffin aufgelöst offen auf die Hinterseite der Ohren appliziert, und zwar fünfmal wöchentlich über einen Zeitraum von sieben Monaten. Als Ergebnis traten irritierende Reaktionen auf. Kontaktekzeme und Depigmentationen waren nicht vorhanden.

Ein weiterer Versuch mit 10 wildfarbenen Meerschweinchen, denen MALTEN fünf Tage pro Woche 10 Monate lang 7,5 mg/kg ptbP in Form einer Emulsion von 600 mg ptbP in 9 g Emulgide in 1,000 ml Wasser gelöst mit einer Sonde eingab, zeigte ebenfalls keine Depigmentationen. Die gleiche Emulsion wurde zwei schwarzen Katzen zwei Monate lang in die Milch gegeben und zwar ebenfalls 7,5 mg/kg. Auch die Katzen zeigten keine Depigmentationen.

Weiterhin applizierte MALTEN 10 % ptbP in Dimethylsulfoxid gelöst fünf schwarzen Meerschweinchen offen auf die Hinterseite der Ohren und der rasierten linken Flanke und zwar an fünf Tagen in der Woche. Während der ersten Woche traten irritierende Reaktionen auf, später verringerte sich die Reaktion und verschwand sogar bei einigen Tieren ganz. Ein Tier zeigte schon nach drei Wochen Depigmentierungen. Nach zehn Wochen wiesen alle Tiere Depigmentierungen auf.

In einem anderen Versuch applizierte MALTEN 10 % ptbP zu 75 % in GEBA und zu 25 % in DMSO gelöst ebenfalls fünf schwarzen Meerschweinchen in gleicher Weise wie schon oben beschrieben. Allerdings zeigten sich bei diesem Versuch nach 10 Wochen weder eine irritierende Reaktion noch Depigmentierungen.

1972 erzeugten TADZHIBEV und BURSHTEIN durch eine Behandlung mit ptbP bei Kaninchen Depigmentierungen des Fells (49). Die ptbP-Vergiftung wurde von immunpathologischen Veränderungen begleitet, die auf eine Autoimmunisation durch Phenole hinweisen. Immunisation eines Kaninchens mit dem Blut eines anderen Kaninchens, das Depigmentierungen zeigte und dem ein Extrakt dieser depigmentierten Hautbezirke zugesetzt war, führte bei dem isoimmunisierten Kaninchen zu Pigmentstörungen der Haut und des Fells und zur

Produktion von Antihaut- und Antierythrozyten-Autoantikörpern und zur positiven Johns-Thompson-Reaktion.

Auch in Rußland machten ZAVADSKY und KHOVANOVA (54) Experimente. Durch eine Behandlung mit ptbP wurden bei schwarzen Meerschweinchen ohne vorausgegangene Entzündungserscheinungen Depigmentierungen hervorgerufen. Depigmentierte Zonen wurden von hyperpigmentierten Zonen umgeben. Bei einigen Tieren war die Depigmentierung beständig, andere zeigten spontane Heilungen. Diesen Untersuchungen folgten nun Untersuchungen mit ptbP an Drosophila melanogaster. Während des Larvenstadiums der Fliege wurde dem Futter ptbP beigemengt. ptbP bewirkte einen Farbwechsel der Larve wie auch einen Farbwechsel des Körpers des erwachsenen Tieres und der Flügel. Ebenso fanden sich bei 100 % der Tiere Entwicklungsstörungen der Flügel. ptbP besitzt also morphogenetische Fähigkeiten; eine mutagene Wirkung blieb aus.

2.4.3. Hauttestungen mit ptbP am Menschen

KAHN (33) testete 5 Arbeiter eines Krankenhauses und 7 Arbeiter eines anderen Krankenhauses, die alle Depigmentierungen an Händen und Unterarmen nach Umgang mit Desinfektionsmitteln zeigten. Zwei Arbeiter, die sehr allergisch auf die Phenolkomponente im Desinfektionsmittel reagierten, zeigten auch an anderen Körperteilen Depigmentierungen - wir oben schon berichtet wurde. Den 5 Beschäftigten des ersten Krankenhauses wurde der Umgang mit dem betreffenden Desinfektionsmittel untersagt. Zwei dieser 5 Patienten beobachteten daraufhin spontane Repigmentation. Die Arbeiter des anderen Krankenhauses benutzten weiterhin das Desinfektionsmittel; Repigmentationen wurden bei ihnen nicht festgestellt.

Bei den 5 Patienten wurden alle zwei Tage Epikutanteste mit ptbP in 3 %iger Konzentration gelöst in 70 %igem Äthanol durchgeführt. Bei 4 Patienten zeigte sich ein Erythem 1. bis 2. Grades. Bei 3 Patienten trat eine allergische Kontaktreaktion auf. Zwei Wochen nach Testbeginn konnte man unter langwelligem ultravioletten Licht an den Stellen, an denen die patch-Teste durchgeführt wurden, Depigmentationen erkennen. Danach wurde mit 3- und 6 %igem ptbP wiederum in Äthanol gelöst getestet. Mit dieser Flüssigkeit getränkte Wattebäusche wurden auf die Haut gegeben und durch ein Pflaster fest verschlossen, und zwar alle zwei Tage. Als Ergebnis dieser Teste stellte sich heraus, daß das Auftreten von Depigmentierungen konzentrationsabhängig war. Bei der höheren Konzentration hellte sich die Haut nach 10 - 24 Tagen auf, bei der 3 %igen Lösung von ptbP nach 24 - 42 Tagen. Die durch diese Teste verursachten Depigmentierungen verschwanden bei 3 Patienten nach 6 Monaten, waren bei 2 Patienten jedoch noch nach einem Jahr erkennbar. Überraschenderweise repigmentierten sich die Hautstellen, die sich als letzte depigmentierten, als erste. Zu dieser Gruppe wurde eine Kontrollgruppe gebildet, die mit 6 %igem ptbP behandelt wurde. Die Depigmentierungen waren in ihrer Ausprägung unterschiedlich und traten zu verschiedenen Zeitpunkten auf, zeigten sich aber bei allen 5 Personen der Kontrollgruppe. Es zeigten sich auch leichte ekzemartige Hautirritationen.

Eine lokale Applikation, die nicht durch ein Pflaster abgeschlossen war, erbrachte nach sechs Wochen bei keinem der 5 Mitglieder der Kontrollgruppe Depigmentierungen, auch nicht nach Erhöhung der Konzentration und langwieriger und häufiger Applikationen.

Mit der Arbeitergruppe des anderen Krankenhauses und einer sechsköpfigen Kontrollgruppe führte er ebenfalls Epikutanteste mit 6%igen unterschiedlichen Phenollösungen durch. Es zeigte sich, daß ptbP weniger schädlich ist als andere Phenole, die auch in den Desinfektionsmitteln enthalten waren.

Auch MALTEN (3o) führte bei 16 Arbeitern, die schon Depigmentierungen aufwiesen, Epikutanteste und Prick-Teste durch. Er nahm für diese Teste eine Paraffin-Cello-Lösung mit 5 % eines 98 % reinen ptbP. Es war ein schwaches oder zweifelhaftes Erythem vorhanden, eine allergische Kontaktreaktion oder Depigmentation war nicht erkennbar.

Die gleichen Untersuchungen machte MALTEN (3o) bei 19 Arbeitern, die ptbP exponiert waren, jedoch keine Depigmentierungen hatten. Die Untersuchungsergebnisse waren die gleichen wie oben.

3. Verlaufskontrolle der Laborwerte und Befunde an 31 ptbP-Arbeitern

3.1. Methodische Vorbemerkungen

Diese Arbeit beschäftigt sich mit eigenen Untersuchungen und der Analyse der Verlaufskontrolle der Laborwerte von 31 Arbeitern, die in einem deutschen großchemischen Betrieb mit der Herstellung von paratertiärem Butylphenol beschäftigt waren.

In diesem Betrieb bestätigten sich die Erfahrungen, die schon kurze Zeit vorher bei der Produktion von ptbP in einem Nachbarland gemacht worden waren und dort zu einer Aufgabe der Produktion geführt hatten, nämlich daß bei den mit der Produktion von ptbP Beschäftigten vitiligoartige Hautveränderungen auftraten. Diese Depigmentierungen traten nach etwa 10 Monaten auf. Zusätzlich stellte sich heraus, daß zur gleichen Zeit bei der betroffenen Arbeitergruppe häufiger diskrete Veränderungen der Leberenzyme als bei einer vergleichbaren Gruppe von mehreren hundert Arbeitern auftraten.

Bei den ersten drei Arbeitern, die Depigmentierungen zeigten, stellten RODERMUND und WIELAND (43) nach ausführlichen internen Untersuchungen neben Vitiligo eine Struma diffusa Grad II mit gesteigerter TSH-Sekretion und eine Leberfunktionsstörung fest. Diese Arbeit geht der Frage nach, wie die übrigen Beschäftigten der Abteilung auf den Kontakt mit ptbP reagierten. Zu diesem Zweck soll eine Verlaufskontrolle der Laborwerte aller 31 Abteilungsmitglieder durchgeführt werden. Es wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

Blutbild
- Färbeindex
- Hämoglobingehalt
- Erythrozytenzahl
- Leukozytenzahl
- Differentialblutbild

Gerinnungsstatus
- Blutungszeit nach Duke
- Globalteste
- Einzelfaktoren
- Thrombozytenfunktion en und Thrombozytenzahl
- Zirkulierende Antikörper (Antithrombin)

Chemische Bestandteile des Serums

- Natrium
- Kalium
- Calcium
- Eisen
- Kupfer
- Glukose
- Phenol

Serum Lipide

- Gesamt Lipide
- Gesamt Cholestrin
- Neutralfett
- Lipoprotein-Elektrophorese

Bilirubin

- Gesamt Bilirubin
- "direktes" Bilirubin
- "indirektes" Bilirubin

Harnpflichtige Substanzen im Serum

- Rest-N
- Harnstoff-N
- Harnsäure
- Kreatinin

Enzyme im Serum

- Aldolase (ALD)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Saure Phophatase (SP)
- Prostata Phosphatase
- Diastase (Alpha-Amylase)
- Glutamat-Oxalactat-Transaminase (GOT)
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
- Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
- Lactat-Dehydrogenase (LDH)
- Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GT)
- Sorbit-Dehydrogenase (SDH)
- Cholinesterase (CHE)
- Lencin Aminopeptidase (LAP)

Bluteiweißuntersuchung

- Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen

Thyreoglobulin-Antikörper

Elektrophorese

- Gesamt Eiweiß
- Gesamt Albumin
- Albumin
- Alpha 1 - Globuline
- Alpha 2 - Globuline
- Beta - Globuline
- Gamma - Globuline
- Immundiffusion

Diverse Teste

- RF-Latex-Test (Rheumafaktor)
- CRP-Nachweis (C-reaktives Protein)
- Cardiolipin-Test
- Bromsulphaleinprobe
- Radiojod-zweiphasentest
- TRH-Test
- Thymoltrübungstest

Harnuntersuchung

- Eiweiß
- Glukose
- PH
- Urobilinogen
- Bilirubin
- Harnsediment: Leukozyten, Erythozyten, Epithelien, Salze, Schleim

Weitere Untersuchungen

- Leberszintigramme
- Milzszintigramme
- Laparaskopien
- Leberbiopsien
- Hautbiopsien
- Epicutane Teste mit ptbP
- Schilddrüsenuntersuchungen

Im folgenden werden nicht alle diese Befunde dargestellt und interpretiert, sondern es wurde von vornherein auf die Befunde verzichtet, die entweder für zu wenige Personen vorlagen oder keinerlei Zusammenhang mit ptbP-Kontakt erkennen ließen. Gegen die übrigen, dieser Arbeit zugrundeliegenden Werte lassen sich Einwände erheben, die alle auf die Systematik der Erhebung der Daten abzielen.

Nur bei wenigen Arbeitern wurden vor Eintritt in die ptbP-Abteilung all die Werte gemessen, die sich im weiteren Verlauf der Erforschung des berufsbedingten Kontaktes mit ptbP als bedeutsam erweisen sollten. Die Vorteile des Vorliegens dieser Daten liegen darin, daß während der Exposition gemessene Werte, also durch den Kontakt mit ptbP beeinflußte Werte, mit vor Exposition gemessenen Werten, also von ptbP unbeeinflußten Werten verglichen werden können und der Faktor ptbP somit isoliert werden kann. Andererseits ist jedoch einschränkend darauf hinzuweisen, daß sich der Faktor ptbP in der Praxis nicht völlig isolieren läßt,

da sich der Einfluß von unbekannten Drittfaktoren nicht ausschließen läßt.

In dieser Arbeit wurden, um auf eine vergleichende Analyse nicht völlig zu verzichten, die größtenteils vorliegenden Werte nach Exposition mit den Werten während Exposition verglichen. Der Nachteil eines solchen Vergleichs gegenüber der ersteren Methode liegt auf der Hand. Es läßt sich nicht mit absoluter Sicherheit sagen, ob pathologische Werte bei einer Person nicht schon vor Exposition vorlagen und somit nicht auf ptbP-Kontakt zurückzuführen sind. Andererseits würde der Tatbestand sich nach Exposition normalisierender Werte darauf hindeuten und die Annahme rechtfertigen, daß ptbP Verursacher der während der Exposition erhöhten Werte ist.

Ein weiterer Einwand gegen die Aussagekraft der Daten bezieht sich darauf, daß während und nach Exposition bei einigen Arbeitern keine oder nur zu wenige Werte gemessen wurden. Die Erhebung zu weniger Werte in zu großen Zeitabständen bringt die Gefahr mit sich, daß einerseits zufällig pathologische Werte in ihrer Bedeutung nicht relativiert werden, andererseits aber auch passagere Störungen nicht festgehalten werden.

3.2. Beschreibung der Arbeitsverhältnisse

Ende der sechziger Jahre wurden in der Forschungsabteilung des Betriebes Versuche zur Alkylierung von Phenolen durchgeführt. Diese Versuche waren erfolgreich, so daß 1970 die Herstellung von alkylierten Phenolen, darunter vor allem ptbP, zunächst in einem Technikum unter weitgehend provisorischen Bedingungen aufgenommen wurde. Dabei wurden Phenol und Buthylen bei Einsatz eines nicht toxischen Katalisators (Silikat) in einem Autoklaven unter Erwärmung zur Reaktion gebracht, wobei im primären Produkt etwa 30-40 %iges flüssiges ptbP entstand. Durch Konzentrationsdestillation wurde das ptbP angereichert, dabei von anderen Rückständen und vom Katalisator getrennt. Das heiße flüssige ptbP wurde auf ein rotierendes Band getropft, wonach es im Bandablauf abkühlte, fest und pastillent wurde. Nach Abstreifung vom Band wurde es abgesackt, wobei trotz hochwirksamer Absaugung eine gewisse Feinstaubentwicklung unvermeidbar war. Aus der Flüssigphase und beim Abfüllvorgang war durch das Auftreten von Produktdampf bzw. Feinstaub mit Kontaminierung der Beschäftigten zu rechnen, weshalb alle möglichen Sicherheitsvorkehrungen zum Schutz vor Ingestion, Inhalation und Hautkontakt getroffen wurden (52). Diese Sicherheitsvorkehrungen machen deutlich, daß der Werksarzt - in Kenntnis der bis dahin in der Literatur schon beschriebenen Störungen - den in dieser Abteilung Beschäftigten besondere Aufmerksamkeit zuwandte.

3.3. Verlaufskontrolle ausgesuchter Laborwerte und Befunde

Individuelles Auftreten von Depigmentierungen

Nr.	Tätigkeit	vitiligoartige Depigmentierungen
1.	Anlagefahrer	X
2.	Vorarbeiter	
3.	Anlagefahrer	X
4.	Anlagefahrer	X
5.	Ingenieur	
6.	Anlagefahrer	
7.	Vorarbeiter	
8.	Anlagefahrer	X
9.	Vorarbeiter	
10.	Anlagefahrer	X
11.	Dipl. Chemiker	
12.	Anlagefahrer	X
13.	Anlagefahrer	
14.	Anlagefahrer	X
15.	Dipl. Ingenieur	X
16.	Anlagefahrer	X
17.	Anlagefahrer	
18.	Vorarbeiter	
19.	Betriebsschlosser	X
20.	Anlagefahrer	X
21.	Anlagefahrer	X
22.	Anlagefahrer	X
23.	Industriemeister	
24.	Anlagefahrer	
25.	Anlagefahrer	X
26.	Anlagefahrer	X
27.	Anlagefahrer	X
28.	Anlagefahrer	
29.	Betriebsschlosser	X
30.	Anlagefahrer	
31.	Anlagefahrer	X

X Depigmentierungen waren vorhanden

Vitiligoartige Depigmentierungen zeigten sich bei 18 von 31 Personen(58,1%).
Geht man der Frage nach,welche Personen in welchen Funktionen in der ptbP-erzeugenden Abteilung Vitiligo hatten,ergibt sich folgendes Bild.Vitiligoartige Depigmentierungen zeigten:
15 Anlagefahrer,2 Betriebsschlosser,1 Dipl.-Ingenieur
Frei von Vitiligo waren:
6 Anlagefahrer,4 Vorarbeiter,1 Industriemeister,2 Ingenieure und Chemiker
Es besteht demnach offensichtlich ein enger Zusammenhang zwischen der Art der Tätigkeit und dem Auftreten von Vitiligo.Offensichtlich gilt:Je direkter der Kontakt mit ptbP,desto größer die Wahrscheinlichkeit vitiligoartiger Depigmentierungen.Über den Verlauf der Depigmentierungen ließen sich keine Aussagen treffen,da die Depigmentierungen nur nach intensiver Sonneneinstrahlung zu erkennen sind.

Schilddrüsenbefunde:

Nr.	während ptbP-Exposition	nach ptbP-Exposition 1.Unters.	2.Unters.	3. Unters.
1.	-	o.B.	-	-
2.	Gr.II	Gr.II	-	-
3.	Gr II	Gr.II	-	-
4.	Gr. I	Gr.II	Gr.I	-
5.	-	Gr.II	Gr.II	-
6.	Gr.I	Gr.I	-	-
7.	o.B.	-	-	-
8.	-	o.B.	-	-
9.	Gr.II	Gr.I	Gr.II	Gr.II
10.	Gr.II	Gr.I	-	-
11.	Gr.II	Gr.I	-	-
12.	-	o.B.	-	-
13.	o.B.	-	-	-
14.	o.B.	o.B.	-	-
15.	Gr.I	-	-	-
16.	Gr.I	o.B.	-	-
17.	-	o.B.	-	-
18.	Gr.II	Gr.II	-	-
19.	-	o.B.	o.B.	-

Nr.	während ptbP-Exposition	nach ptbP-Exposition 1.Unters.	2.Unters.	3.Unters.
2o.	-	Gr.II	Gr.II	Gr.II
21.	Struma seit 1973 bekannt	Gr.II	Gr.II	-
22.	Gr.II	Gr.II	-	-
23.	Gr.I	o.B.	-	-
24.	Gr.I	o.B.	-	-
25.	-	Gr.I	Gr.I	-
26.	Gr.I	o.B.	-	-
27.	Gr.I	Gr.I	-	-
28.	Gr.I	Gr.I	-	-
29.	-	Gr.I	Gr.I	-
3o.	o.B.	-	-	-
31.	Gr.I	o.B.	-	-

- Untersuchung wurde nicht durchgeführt
o.B. ohne pathologischen Befund
Gr.I oder II Struma ersten oder zweiten Grades

Die Schilddrüsen wurden palapatorisch und szintigraphisch unter - sucht.Hier wird lediglich der papatorische Befund berücksichtigt, da sich bei beinahe allen Patienten szintigraphisch eine euthyreote Struma parenchymatosa ergab.
Eine Schilddrüsenuntersuchung wurde während der Exposition bei 21 Patienten vorgenommen.Davon zeigten:
eine Struma Grad II:7 Patienten (33,3%)
eine Struma Grad I:1o Patienten (47,6 %)
keinen path.Befund: 4 Patienten (19,1%)
Es zeigten sich folglich bei 81% aller Personen,an denen während der Exposition eine Schilddrüsenuntersuchung durchgeführt worden ist,Vergrößerungen der Schilddrüsen.Dieser eindeutige Zusammenhang zwischen ptbP und dem Auftreten von Schilddrüsenvergrößerungen wird durch einen Vergleich der Befunde,die während der Exposition erhoben worden sind,mit den Befunden nach Exposition eindrücklich bestätigt.Von 27 Personen,deren Werte nach Exposition erhoben worden sind,liegen für 17 Personen

die Werte auch während der Exposition vor. Von diesen 17 Personen hatten:

Während und nach Exposition eine Struma Grad II : 5 Pat.[1)]
Während ptbP-Exposition eine Struma Grad II und nach Exposition eine Rückbildung der Struma zu einer Struma Grad I : 2 Pat.
Während und nach ptbP-Exposition eine Struma Grad I : 4 Pat.[2)]
Während ptbP-Exposition eine Struma Grad I und nach Exposition ohne path. Befund : 5 Pat.
Während und nach Exposition ohne path. Befund : 1 Pat.

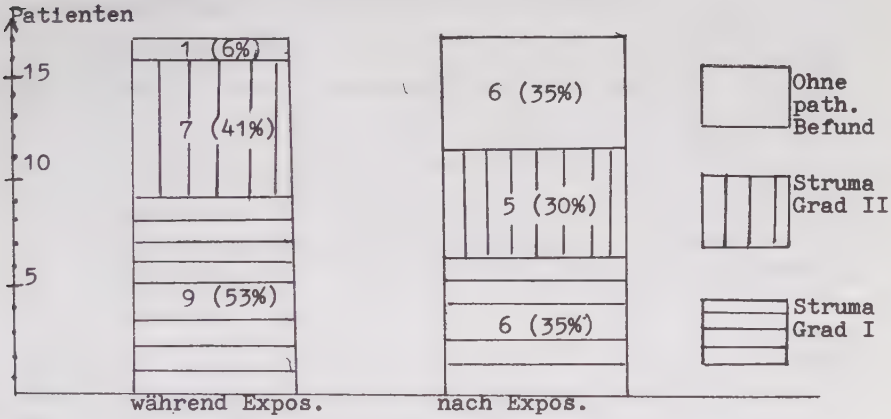


Abb. 22: Auswirkung des Kontaktes mit ptbP auf die Schilddrüsen. Ein Vergleich der Werte während und nach Exposition von 17 Beschäftigten.

Aus diesem Vergleich geht demnach hervor, daß sich der Zustand der Schilddrüse bei 7 von 17 Patienten, also bei 41,2 % nach Verlassen der ptbP-Abteilung besserte, woraus folgt, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit ptbP und dem Auftreten von Schilddrüsenvergrößerungen besteht.

Der Vollständigkeit halber und zur Abrundung des Bildes seien noch die Befunde nach Exposition für die übrigen 10 Personen aufgelistet, deren Werte während der Exposition nicht erhoben

wurden, davon zeigten
eine Struma Grad II : 3 Patienten
eine Struma Grad I : 2 Patienten
keinen pathologischen Befund : 5 Patienten
Es ist anzunehmen, daß die 5 Patienten, bei denen eine Struma nach Exposition festgestellt wurde, während der Exposition jedoch keinerlei Untersuchungen durchgeführt wurden, eine Struma schon während der Exposition hatten, da sich eine Struma erst allmählich bildet. Teilt man diese Annahme, so ergibt sich folgendes Bild:

	während ptbP-Exposition	nach ptbP-Exposition
ohne path. Befund	9 (29 %)	11 (40 %)
Struma Grad II	10 (32 %)	8 (30 %)
Struma Grad I	12 (39 %)	8 (30 %)
insgesamt	31 (100 %)	27 (100 %)

Anm.:

1. Bei einem Patienten trat nach einer Struma Grad II während der Exposition eine Struma Grad I nach Exposition auf, die aber im weiteren Verlauf wieder zu einer Struma Grad II wurde.
2. Ein Patient hatte während der Exposition eine Struma Grad I, aus der nach Exposition eine Struma Grad II wurde, die sich aber im weiteren Verlauf zu einer Struma Grad I zurückbildete.

Individuelle Verteilung der Milzvergrößerung

Nr.	Tätigkeit	Milzvergrößerung
1.	Anlagefahrer	
2.	Vorarbeiter	
3.	Anlagefahrer	
4.	Anlagefahrer	X
5.	Ingenieur	
6.	Anlagefahrer	
7.	Vorarbeiter	

Nr.	Tätigkeit	Milzvergrößerung
8.	Anlagefahrer	
9.	Vorarbeiter	X
10.	Anlagefahrer	X
11.	Dipl. Chemiker	
12.	Anlagefahrer	
13.	Anlagefahrer	
14.	Anlagefahrer	
15.	Dipl.Ingenieur	
16.	Anlagefahrer	
17.	Anlagefahrer	
18.	Vorarbeiter	
19.	Betriebsschlosser	
20.	Anlagefahrer	
21.	Anlagefahrer	X
22.	Anlagefahrer	X
23.	Industriemeister	
24.	Anlagefahrer	
25.	Anlagefahrer	X
26.	Anlagefahrer	
27.	Anlagefahrer	
28.	Anlagefahrer	
29.	Betriebsschlosser	
30.	Anlagefahrer	
31.	Anlagefahrer	

X Milz war vergrößert

Aussagen über die Milzgröße lassen sich anhand von Leber- und Milzszintigrammen bei 31 Personen machen. 6 Personen zeigen eine Milzvergrößerung. Bei 5 der 6 wurde die Milzvergrößerung während der Exposition festgestellt, bei einem nach Exposition. Bei allen 6 Personen läßt sich im weiteren Verlauf eine Normalisierung erkennen.

Angesichts der Milzvergrößerungsrate von immerhin 19,4 % und der Normalisierung in 100 % der Fälle ist ein Einfluß von ptbP auf die Milzgröße anzunehmen.

Die Milz ist das wichtigste Organ des Reticulo-endothelialen Systems. Sie ist Blutspeicher, Zerfallsort der Blutzellen, Bildungsort der Lymphozyten wie ein Lymphknoten, Filter- und Abwehrapparat; sie speichert das aus den Erythrozyten freigewordene Eisen und vieles mehr.

Eine Milzvergrößerung kann vielerlei Ursachen haben. Bei Infektionskrankheiten, bei bestimmten Blutkrankheiten, bei Lebercirrhose und als Stauungsmilz bei allgemeiner oder Pfortaderstauung findet man einen Milztumor.

Eine Erklärung für die Milzvergrößerung bei unseren Arbeitern wage ich nicht zu geben.

Individuelle Verteilung von Lebervergrößerung und Leberparenchymalteration

Nr.	Tätigkeit	Lebervergrößerung	Leberparenchymalteration
1.	Anlagefahrer	X	
2.	Vorarbeiter		
3.	Anlagefahrer		
4.	Anlagefahrer	X	X
5.	Ingenieur		
6.	Anlagefahrer		
7.	Vorarbeiter		
8.	Anlagefahrer		
9.	Vorarbeiter		X
10.	Anlagefahrer		X
11.	Dipl. Chemiker		X
12.	Anlagefahrer		
13.	Anlagefahrer		
14.	Anlagefahrer	X	X
15.	Dipl.-Ing.		
16.	Anlagefahrer		
17.	Anlagefahrer		
18.	Vorarbeiter		
19.	Betriebsschlosser		X
20.	Anlagefahrer	X	X
21.	Anlagefahrer	X	X

Nr.	Tätigkeit	Lebervergrößerung	Leberparenchymalteration
22.	Anlagefahrer	X	X
23.	Industriemeister		
24.	Anlagefahrer		
25.	Anlagefahrer		X
26.	Anlagefahrer		
27.	Anlagefahrer		
28.	Anlagefahrer		
29.	Betriebsschlosser		X
30.	Anlagefahrer		
31.	Anlagefahrer		

Lebergröße (Szintigramme und Laparoskopien)

Während der Exposition wurden bei 23 Patienten Untersuchungen durchgeführt. Von diesen 23 hatten 3, also 13 %, eine Lebervergrößerung. Daß diese Lebervergrößerungen auf den Kontakt mit ptbP zurückzuführen sind, beweisen die Nachuntersuchungen. In allen drei Fällen gingen nämlich die Lebervergrößerungen nach Verlassen der Abteilung zurück.

In den Nachuntersuchungen wurden bei drei Patienten Lebervergrößerungen festgestellt, die während der Exposition nicht szintigraphisch untersucht worden sind. Es spricht vieles dafür, diese Erhöhungen auch dem Kontakt mit ptbP anzulasten, zumal Untersuchungen in noch weiterem Abstand von der Expositionszeit bei zwei Personen einen Rückgang der Lebervergrößerungen erkennen lassen.

Damit ergibt sich folgendes Gesamtbild: 6 von 31 Patienten hatten eine Lebervergrößerung, also 19,4 %. Nach Verlassen der ptbP-Abteilung ging die Lebervergrößerung bei 5 von 6 Patienten zurück, woraus zu folgern ist, daß ein Zusammenhang zwischen ptbP-Kontakt und Lebervergrößerung besteht.

Die Lebergröße läßt sich mit Hilfe der Szintigraphie gut feststellen. Auch Aussparungen innerhalb des markierten Feldes, die durch Tumoren, Zysten oder andere raumverdrängende Prozesse bedingt sind, lassen sich erkennen, wenn sie größer als 2 cm sind.

Will man jedoch hinsichtlich des Leberparenchyms Aussagen machen, so ist die Szintigraphie hierfür nicht die geeignete Methode. Mit der Szintigraphie werden nicht die Leberzellen, sondern das RES dargestellt. Das RES ist im ganzen Körper vorhanden, 60 % befindet sich jedoch in der Leber. Den Hauptanteil machen die Kupferschen Sternzellen und die Endothelzellen aus. Die Kupferschen Sternzellen phagozytieren Farbstoffe und körpereigene Substanzen und zerlegen die roten Blutkörperchen in ihre Bausteine. Sie speichern Vitamin A und Lipoide und Eisen. Eine Wucherung der Immunozyten geht mit einer vermehrten Herstellung von Globulinen einher.

Parenchymalteration (Szintigramme und Leberbiopsiebefunde)

Während der Exposition wurden bei 23 Patienten Untersuchungen durchgeführt. Von diesen 23 hatten 7, also 30 %, eine Parenchymalteration. Nach der Exposition verschwand die Parenchymalteration bei 6 der 7, während sie bei einer Person weiterhin feststellbar war.

In Nachuntersuchungen nach Exposition wurde bei 4 Personen Parenchymalteration festgestellt, die während der Exposition nicht untersucht worden waren. Bei 3 dieser 4 Patienten wurde in Untersuchungen, die in noch größerem Abstand von der Expositionszeit durchgeführt wurden, diese Parenchymalterationen nicht mehr festgestellt. Bei einer Person wurde keine weitere Nachuntersuchung mehr durchgeführt. Die nachweisbare Normalisierung in drei Fällen stützt die Annahme, daß die nach Exposition festgestellten Parenchymalterationen durch den Kontakt mit ptbP verursacht wurden. Somit ergäbe sich folgendes Gesamtbild: Von 31 Patienten hatten 11, also 35,5 %, Parenchymalteration. Im weiteren Verlauf war bei 9 von 10 Patienten keine Paremchymalteration mehr feststellbar. Der recht hohe Anteil von Personen mit Paremchymalteration sowie insbesondere der eindeutige Rückgang von Paremchymalterationsfällen nach Verlassen der ptbP-Abteilung deutet darauf hin, daß ein enger Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit ptbP und dem Auftreten von Paremchymalteration besteht.

Leberbiopsiebefunde

Eine histologische Untersuchung des Lebergewebes wurde bei neun Personen durchgeführt. Die Ergebnisse der Biopsiebefunde sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

Nr.	Fibrose	Siderose	Parenchymverfettung	Aktivierung der Sternzellen	Polymorphie und Cytoplasmaauflockerung der Hepatrozyten	Nekrosen u. Nekrobiosen	Rundzellige Infiltrate der Portalfelder
9			X		X	X	X
10		X der Sternzellen	X		X	X	
14		X der Sternzellen u. Hepatoz.	einzelne Fettvakuolen	X			X
19		X der Sternzellen	X		X	X	
20			X		X		
21					X		
22	X zentrolob.	X der Sternzellen	X		X	X	
25			X		X		
29	an den Portalfeldern, septal		einzelne Fettvakuolen	X	X	X	

Bei Nr. 29 liegt ein Diabetes vor. Die vorliegenden Befunde können somit Folge dieser Stoffwechselstörung sein. Bei Nr. 22 liegt ein gering toxischer Leberschaden vor. Bei Nr. 19 liegt ein geringgradiger Leberparenchymschaden vor, der gelegentlich bei einem toxischen Leberzellschaden zu finden ist. Nr. 14 hat einen reaktiven Parenchymschaden. Bei Nr. 10 wurden die Leberparenchymveränderungen als eine diskret schwelende Hepatose beurteilt.

Der augenfälligste Befund ist die mehr oder weniger starke Verfettung des Leberparenchyms, die Polymorphie und Cytoplasmaauflockerung der Hepatozyten und die doch immerhin bei 5 der 8 Patienten gefundenen Einzelzellnekrosen und -nekrobiosen.
Die Leberbiopsiebefunde sind uncharakteristisch und sind als Hepatosen zu bezeichnen.Hepatosen bieten durch ihre oft vorherschenden Gegenreaktionsmechanismen ein besonders buntes Bild. "Die Vielfalt der Erscheinungsformen der Hepatosen macht jeden Einteilungsversuch problematisch,zumal manche Veränderungen sowohl als Komoensationsmechanismen wie auch als Ausdruck der Schädigung interpretiert werden können." (51)

Bromsulfthalein-Teste

Die genauen Zeitpunkte der Durchführung dieser Teste war leider nicht mehr zu eruieren.Mit Sicherheit sind aber fast alle Werte erst nach Beendigung der ptbP-Exposition bestimmt worden.

Nr.	BSP-Test-Ergebnisse (angegeben in % Bromsufthalein Retention)		
1.	6	2,8	6,6
2.	7,6		
3.	6,7		
4.	2,96		
5.	3,o		
6.	3	11,55	
7.	14,83		
8.	-		
9.	15,o1		
1o.	4,29		
11.	7		

Nr.	BSP-Test-Ergebnisse (angegeben in % Bromsulfthalein Retention)					
12.	2,21					
13.	4,56					
14.	5,64					
15.	3,62					
16.	5,38					
17.	5,o1					
18.	o,38					
19.	-					
2o.	6,9	o	4,1	7,9	9,o	
21.	12,4	2,5	2,6	2,8	3,2	3,22
22.	o,9					
23.	7,85					
24.	8,67					
25.	12,2	15,2	2,83	4	5,72	
26.	9,28					
27.	2,25					
28.	14,57					
29.	7,1					
3o.	6,19					
31.	4,69					

Als Normbereich gilt maximal eine Bromsufthaleinkonzrntration von o,5 mg/1oo ml Serum nach 45 Minuten,was eine Retention von 5% Bromsufthalein bedeutet.
Der BSP-Test wurde bei 29 Personen durchgeführt und lag bei 19 Personen über 5% Retention.Das entspricht einem prozentalen Anteil von 65,5% mit pathologisch erhöhten BSP-Test.
Bromsulfthalein wird zunächst an Plasma-Albumin gebunden,anschließend aktiv in die Leberzellen aufgenommen und schließlich in die Galle ausgeschieden.Die Geschwindigkeit der Elimination von Bromsulfthalein hängt von mehreren Faktoren ab: der Bindung an Plasma-Proteine,vom Blutdurchfluß durch die Disseschen Räume, von Eigenschaften der Leberzellmembran und von der Konjugierung in der Leber.
Die Bestimmung des Verschwindens dieses Farbstoffes gilt als zu-

verlässiger Test für die Erfassung chronischer Hepatopathien. Nach der Statistik sind aber in 15% aller Fälle falsch normale Resultate zu erwarten, was bedeuten würde, daß der prozentuale Anteil von 65,5% mit pathologisch erhöhten BSP-Test eher als zu niedrig zu bewerten ist.(11)
Über den weiteren Verlauf läßt sich keine Aussage machen, da nur bei 5 Personen mehr als ein Wert vorliegt.
Zusammenfassend läßt sich trotzdem angesichts der 19 Personen mit pathologischem BSP-Test ein Zusammenhang zwischen ptbP und BSP-Test annehmen.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Werte (angegeben in mU/ml Serum)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	4 5	5	15 12 18 7
2.	7	11 4 1 6 22	24 24 17 26
3.	-	4 15	13 13 1o 12
4.	-	12 5 2o	22 18 42 24
5.	-	9 12 19	14 12 1o 1o
6.	-	4 4 2 4 15 5 11	16 15 8
7.	12	12 2 6 8 27 29 25	28 33 83
8.	-	5 5 17 9	17 29
9.	-	53 6 14 4 21 4o 5o	51 37
1o.	12	16 25 24 24	33 3o 3o
11.	-	-	18 11
12.	-	2 3 7	1o
13.	1o	2 1 3o	14 14
14.	-	9 2 1 19 34	3o 7o
15.	-	5 28 15	23 25
16.	-	9 5 2 7 8 2o 36 2o	31 28
17.	4 4	8 1 12	26 26 28 35

Nr.	vor	während							nach ptbP-Exposition						
18.	4	6	2	4	2	6	16	20	15	15	14				
19.	-	9							20	20	18	8			
20.	-	5	3	1					17	8	17	10	36	36	42
									30	30	35	55	26		
21.	-	1	2	24					13[x]	10	8	13	6	11	7
									4	8	14	8	7	21	
22.	-	3	1	2	4	16	16		10						
		16	13												
23.	13[x]	2	1	4	8	7	12		15						
24.	-	1	2	4	2	22	29	9	17						
25.	-	6	18	15					33	42	11	11	28	20	
									22	23					
26.	-	4	9	20	15				26	17					
27.	-	1	8	0	7	6	20		7						
28.	-	19	7	26	12				19	25	36				
29.	9	21							28	22	27	25	35	45	
									38						
30.	-	4	6	10	31	28			24	16	26				
31.	-	16	17						22	24	24	35			

[x] nur leicht erhöht, deshalb als normal betrachtet

Die GPT-Werte wurden nach unterschiedlichen Methoden erhoben, denen unterschiedliche Normbereiche zuzuordnen sind, zum einen der Normbereich bis 12 mU/ml der alten Methode entsprechend und zum anderen der Normbereich bis 22 mU/ml der optimierten Methode entsprechend. Bei den zuletzt gemessenen Daten geht die Norm bis 40 mU/ml. Die Werte vor Exposition liegen für 9 Personen vor, von denen alle Werte normal sind.

Während der Exposition zeigten von den 30 Personen, deren Werte vorliegen, 14 mindestens einen erhöhten Wert. Bei allen Patienten waren die Werte erst nach einer gewissen Latenzzeit von wenigstens einem Jahr - oft auch erheblich länger - pathologisch erhöht, was dann auch die hohe Zahl von 16 Patienten mit erhöhten Aktivitäten der GPT nach Exposition von ptbP erklärt.

Nach Exposition sind die Werte von allen 31 Patienten bekannt. Vier der Personen mit erhöhten GPT-Werten während der Expositionszeit zeigen sofort nach Arbeitsplatzwechsel normale Werte. Bei 1o Patienten findet man sowohl gegen Ende der Zeit im ptbP-Betrieb, als auch in der Anfangszeit nach einem Arbeitsplatzwechsel erhöhte Werte. Es hat den Anschein, als ob sich die mit einer Latenz ansteigenden GPT-Werte auch nur mit Verspätung wieder normalisieren würden. Bei 6 der 1o Personen normalisieren sich die Werte nämlich nach einiger Zeit, während für die übrigen 4 Personen eine zukünftige Normalisierung anzunehmen ist, zumal von diesen Patienten nur wenige Nachuntersuchungswerte vorliegen.
Erstmals erhöhte Werte nach PtbP-Kontakt zeigen 6 Personen, von denen sich bei 5 Patienten der Wert auch wieder normalisiert. Fünf Patienten zeigen bis zuletzt pathologisch erhöhte Werte.
14 Patienten zeigten während der Exposition erhöhte GPT-Werte. Da PtbP GPT erst nach einer gewissen Latenzzeit erhöht, lassen sich die sechs Patienten erstmals nach Exposition erhöhten Werten zu den 14 hinzuzählen, so daß zusammenfassend festzustellen ist, daß doch immerhin 2o Personen einen erhöhten GPT-Wert zeigen. Das bedeutet 64,5%. Eine Normalisierung stellt man bei 15 Personen fest, 75%. Ein Zusammenhang zwischen ptbP und dem GPT-Wert ist nicht zu übersehen. Die GPT kommt vorwiegend in der Leber vor und tritt bei Zellschädigung ins Blut über.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Werte (angegeben in mU/ml Serum)

Nr.	vor	während						nach ptbP-Exposition			
1.	1	1o	19					17	12	9	9
2.	6	18	6	1	1o	13	15	17	8	2o	
3.	-	1o	11	19				15	1o	11	
4.	-	15	16	15				13	1o	33	3o
5.	-	12	12	13				6	17	23	
6.	-	12	12	2	16	9		15	8		
7.	-	9	8	13,5	14	7	1o	13	15	42	
8.	-	11	13,5					13	3o		
9.	-	8o	14	2o	27	25	32	37	85		
		35									
1o.	16	15	11	16	15			16	2o	25	
11.	-		-					15	15		

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
12.	-	6 3	8
13.	14	13 14 1o	13 1o
14.	-	1o 3 15 12	12 17
15.	-	12 12 23 11	11 18
16.	-	1o 9 9 1o 1o 15 15	14 16
17.	12	16 16	16 19 18 4o
18.	8	1o 8 2 13 1o 12	14 2 22
19.	-	13 17 21	14 18 2o
2o.	11	9	15 16 13 9 19 16 45 15 15 23 18 2o
21.	-	11,5 15	13 15 13 2o 14 14 14 11 13 11 13
22.	-	9 2 9 11 8 18 13	6 11 28 21 24
23.	9	9 6 8 5 8	6
24.	-	9 9 1o 21 11 13 16	1o
25.	-	1o 13	19 22 24 13 11 15
26.	-	14 15 13 13	16 13 16 19 14 14
27.	-	11 2 1o 8 8	7
28.	-	11 21 1o 12	12 16 24
29.	2o	15	11 15 11 33 25
3o.	-	11 11 15 12,7 9	15 16 2o
31.	-	14 12	18 17 2o 36

Die vorliegenden GOT-Werte wurden nach zwei Methoden ermittelt, denen unterschiedliche Normbereiche zuzuordnen sind. Der Normbereich der alten Methode erstreckt sich bis zu 12 mU/ml, während sich der Normbereich der neuen Methode in einem Bereich bis zu 18 mU/ml bzw. für die in den letzten beiden Jahren bis 4o mU/ml erstreckt.

Vor Exposition liegen die Werte von 9 Personen vor, von denen drei Personen Werte oberhalb des Normbereichs zeigen.

Während der Exposition liegen die Werte von 3o Personen vor, von denen 2o Personen mindestens einen pathologisch erhöhten Wert zeigen. (Bei 3 Personen sind alle Werte erhöht und bei weiteren

4 immerhin 5o% der gemessenen Werte.)
Nach der Exposition liegen die Werte von 31 Personen vor, von denen 8 mindestens einen pathologisch erhöhten Wert zeigen. Vergleicht man die Werte der 3o Personen, die während und nach Exposition untersucht wurden, ergibt sich, daß bei 14 Personen mit erhöhten Werten während der Exposition sich diese Werte unmittelbar nach Verlassen der ptbP-Abteilung normalisieren und bei 4 Arbeitern die Werte noch einige Zeit nach Exposition pathologisch erhöht bleiben, sich aber nach einiger Zeit normalisieren. Bei 2 Personen werden die Werte erst nach Exposition pathologisch erhöht - mit einer Verzögerung von ungefähr einem bis eineinhalb Jahren. Bei einer der beiden Personen zeigen sich im weiteren Verlauf zuletzt normale Werte, bei der anderen bleiben sie pathologisch erhöht. Bei 3 Personen normalisieren sich die Werte nicht, sondern bleiben durchgehend pathologisch erhöht. 7 Personen zeigen durchgehend normale Werte.
Zusammenfassend läßt sich angesichts der hohen Anzahl der 2o von 3o Personen mit erhöhtem GOT-Werten (66,7%) - mit den im Nachhinein erkrankten 22 von 31 Personen (71%)- und angesichts der hohen Normalisierungsrate von 9o% (18 von 2o Personen) bzw. 86,4% (19 von 22 Personen) ein Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit ptbP und der erhöhten Aktivität vermuten.
Bei bestimmten Krankheiten, die mit Gewebsschäden und Zelluntergang einhergehen, ist die GOT erhöht. Transaminasen befinden sich zwar in allen Organen, sind aber besonders reichlich in Leber- und Herzmuskel vorhanden.

Gamma-Glutamyl-Transpeptidase-Werte (angegeben in mU/ml Serum)

Nr..	vor	während					nach ptbP-Exposition					
1.	6	11					13	12	12	16		
2.	-	25	13	13	17	17	22	63	25	31	32	
3.	-	26	24	29	27		18	2o	14	24	5o	14
4.	-	12	1o				8	1o	11			
5.	-	19	25				27	19	22			
6.	-	15	18	16	12	21	16	17	16			
7.	-	78	111	81	57	93	96	114				
8.	-	13					13	15				

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
9.	-	78 78 81 1o8 163 28o	96 83
1o.	-	36 33 35 28 44	41 34 47
11.	-	-	15 28
12.	-	-	16
13.	-	33 24 2o	22 29
14.	-	16 15 19 21	25 19
15.	-	1o 12 14 15	18
16.	-	15 34 22 66 22	29 38 25
17.	-	1o 14 15	16 18 14
18.	-	6 6 9 8 1o	2o 11
19.	-	42 68 87	68 69 64
2o.	-	21	18 28 78 59 71 43 63 44 67 35 42
21.	-	7	13 2o 27 15 13 13 15
22.	-	7 2 8 1o 11 1o	1o 9 1o 12 1o
23.	-	6 13 15	13 11
24.	-	1o 37	25 22 25
25.	-	28	16 63 34 63 26 26 17 29 23
26.	-	11 13 9 17	14 17
27.	-	11 14 15	1o
28.	-	13 14 21	26 27 22
29.	-	16	26 23 2o 2o 18
3o.	-	1 6 2o 1o 9	7 9
31.	-	8 9	13 7 11 12 8

Der Normbereich liegt für Männer bis 28 mU/ml Serum.
Vor Exposition liegt der Wert von einer Person vor, der normal ist und auch während und nach der Exposition innerhalb des Normbereichs bleibt.
Während der Exposition sind die Werte von 29 Personen bekannt, von denen 8 mindestens einen Wert über dem Normbereich zeigen. Nach Exposition liegen die Werte von 3o Personen vor. Von diesen 3o Personen haben 1o mindestens einen erhöhten Wert.
Aus der Gegenüberstellung der 29 Werte, die für die Zeit während

und nach der Exposition vorliegen,ergibt sich,daß während der Exposition erhöhte Werte sich bei einer Person unmittelbar nach Verlassen der ptbP-Abteilung normalisierten,bei zwei Personen einige Zeit nach Verlassen der Abteilung.Bei 3 Personen blieben die Werte pathologisch,bei zwei Personen ließ sich keine Regelmäßigkeit erkennen,sondern pathologisch erhöhte Werte und Normwerte ließen sich abwechselnd erkennen.Erstmals pathologische Werte nach Exposition zeigten 3 Personen,von denen zwei Personen im weiteren Verlauf eine Normalisierung erkennen ließen.Nimmt man an,daß die drei Personen, bei denen sich die erhöhten Gamma-GT-Werte erstmals nach Exposition zeigten,mit Verspätung erkrankt sind,kann man sie zu den 8 schon während der Exposition erkrankten Personen addieren.Mithin zeigen 11 (35,4%) erhöhte Gamma-GT-Werte.

Gesamteiweiß-Werte (angegeben in g/1oo ml)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	8 8 7,6	7,6 7,9 7,5
2.	-	6,7 6,45 7,4	7,o 7,8 7,o5
3.	-	5,62 7,4 7,o	7,9 7,1
4.	-	7,7 6,42 8 8	8,6 7,6 7,5
5.	-	7,6 7,3 6,9	7,3
6.	-	7,4 6,9 7,4	7,5 7,6 7,15
7.	-	7,7 7,2 7,o 7,8 7,2	-
8.	-	-	6.75
9.	-	8 8,4 8,2 7,9	6,1
1o.	-	6,68 8 7,7 7,8	8,1 8,1
11.	5,85	-	6,8
12.	-	-	-
13.	-	8,1 7,1	-
14.	-	6,4 9,1 7,5	7,8 7,5
15.	-	7,5 4,55 7,1 6,7	6,5
16.	-	6,3 7,3 7,5 7,4	7,1 6,7
17.	-	6,3 7,9	7,9
18.	-	7,4 5,9 7,o 6,8	7,2 6,25

Nr.	vor	während	nach Exposition
19.	-	7,7 7,o 8,2	7,7 6,5
2o.	-	8,6	9 7,2 7,7 8,4 6,4 7,1
21.	-	7,5	4,7 6,75 8,5 6,o 7,8 7,65 7,6 7,2 6,7
22.	-	7,6 6,1 7,3 7,1 7,7	7,2
23.	-	6,8 5,85 7,1	7,2 6,6
24.	-	7,5 6,8 7,6 7,2 7,3	7
25.	-	-	7,5 6,23 7,6 6,2 7,2 7,4 6,8
26.	-	7,5 7,3 7,1	7,8
27.	-	7,7 6,o3 8,1 7,4	-
28.	-	6,9 5,9 7,3 8,2	7,8 7
29.	-	7,5 7,1	6,8 6,5
3o.	-	6,55 7,9 7,o	7,7 7,3
31.	-	7,8 7,4	7,3 7,4 7,6

Ausgegangen von einem Normalwert von 6,6 - 8,6 g/1ooml.
Vor Kontakt mit ptbP wurde bei einer Person das Gesamteiweiß gemessen.Der Wert lag unter dem Normalwert.Bei dieser Person wurde während der Exposition keine Messung durchgeführt;nach Verlassen der Abteilung war der Eiweißwert normal.
Während der Exposition wurde bei 27 Personen der Eiweißwert gemessen.Bei 14 dieser Personen lag mindestens ein Wert außerhalb des Normbereiches,und zwar bei 12 unterhalb der Norm,bei einer über der Norm und bei einer Person sowohl unter - als auch oberhalb der Norm.
Nach Exposition liegen die Werte von 27 Personen vor.Von diesen 27 Personen zeigen 8 mindestens einen erniedrigten Wert,bei Person Nr.2o treten erniedrigte neben erhöhten Werten auf.
Vergleicht man die Werte der 26 Personen,bei denen während und nach Exposition Messungen durchgeführt wurden,so ergibt sich folgendes Bild: Bei 1o Personen mit erniedrigten Werten während Exposition

normalisieren sich die Werte nach Exposition (bei der Person Nr.27 wurden nach Exposition keine Messungen mehr durchgeführt).Die Person Nr.2o mit erhöhtem Wert während der Exposition zeigt nach Exposition einen erhöhten Wert,dann normale Werte und schließlich einen erniedrigten Wert.Bei der Person,die während der Exposition Werte sowohl unterhalb als auch oberhalb der Norm zeigt (Nr.14), normalisieren sich die Werte nach Exposition.
Der Kontakt mit ptbP führt zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes.Dafür sprechen zwei Tatsachen: Einmal zeigen 44,4% der Personen während der Exposition erniedrigte Eiweißwerte,zum anderen normalisieren sich diese Werte bei 83,3% der Personen nach Beendigung der ptbP-Exposition.

Elektrophorese: Albumin (angegeben in rel. %)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	-	58 63
2.	-	55,5 72 67	64 62,5
3.	-	64 66,2	66 55,7
4.	-	54,7 62,7 48	67 66
5.	-	67,3 64,1 43,8	-
6.	-	58 65,3 45,6	68,4 7o
7.	-	55,1 71,6 45,1	67,6
8.	-	-	-
9.	-	56,4 65,4 68,6	51,6
1o.	-	49,6 63,8 61,7 69,3	64,4 6o,5
11.	6o,5	-	66
12.	-	-	-
13.	-	66,1 48,5	-
14.	-	53,5 64,6 41,9	-
15.	-	51,8 6o,1 51,1	-
16.	-	54,3 62,7 71,4 66,3	61,4 63,7
17.	-	55 63,2	66,5
18.	-	53,7 66,7 76,1	68,6
19.	-	63,8	64,1 6o,7

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
2o.	-	-	59 51 63 68,2 57,4 49,4 67,3 64
21.	-	-	67 59 69,7 7o 55,2 69 63 72
22.	-	6o 68,2 67,2 67,1 67,7	-
23.	-	59,7	62,7 68
24.	-	62,3 64 79 66	-
25.	-	-	56,9 84,5 59,3 7o 65,2 67,8
26.	-	6o,5 64,7 57,5	63,4
27.	-	56,4 65,1 45,2	-
28.	-	51,2 57,8 63,4	68
29.	-	64,5 71,1	64,1 61,3
3o.	-	55,8 68,2 44,8	65,5
31.	-	69,7 62,7	66,2 64

Ausgegangen wurde von einem Normwert von $x \pm 2\ s = 64,7 \pm 6,4$ rel%. Der Elektrophoresewert für Albumin liegt vor ptbP-Exposition nur von einem Beschäftigten vor. Er ist normal. Während der Exposition wurde von dieser Person kein Wert gemessen. Nach Exposition lag der Wert im Normbereich.

Während der Exposition wurden bei 24 Personen Messungen durchgeführt. 18 der 24 Personen zeigten mindestens einmal vom Normbereich abweichende Werte. Bei 13 Personen lag dieser Wert unter der Norm, bei einer über und bei 4 Personen sowohl unter als auch über der Norm. Nach der Exposition wurden Werte bei 22 Personen erhoben. 4 Personen hatten wenigstens einmal einen erniedrigten Wert und zwei Personen hatten sowohl einen erniedrigten als auch einen erhöhten Wert.

Während und nach Exposition wurden die Daten von 17 Personen erhoben. 7 Personen, die während der Exposition erniedrigte Werte zeigten, hatten nach Exposition normale Werte. Eine Person, die während der Exposition erniedrigte Werte hatte, hatte diese Werte auch noch nach der Exposition. Bei 4 Personen, die während der Exposition sowohl zu niedrige als auch zu hohe Werte hatten, konnte nachher eine Normalisierung festgestellt werden. Bei 4 Personen blieben die Werte durchgehend normal und bei einer Person wurde ein während der Exposition

normaler Wert nach Exposition pathologisch erniedrigt.
Während der Exposition zeigten also 54% pathologisch verminderte Werte.Bei 7 von 8 Personen,für die sich vergleichende Aussagen machen lassen können,normalisierten sich die während der Exposition erniedrigten Werte.Diese beiden Tatsachen scheinen darauf hinzudeuten, daß Kontakt mit ptbP zu einer Senkung des Albumins führt.

Elektrophorese: Alpha-1-Globulinwerte (angegeben in rel.%)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	2,9	4 4,1
2.	-	4,4 2,1	1 1,9
3.	-	4,3 3,6	3,2 3,6
4.	-	3,8 3,1 7,5	2 1,3
5.	-	2,6 3,5 3,8	-
6.	-	4,1 4,6 9,3	3,o 3
7.	-	4,4 3,o 8,o	2,o
8.	-	-	-
9.	-	3,3 2,3 1,o	3,5
1o.	-	3,4 3,9 2,7 4,o	2,3 1,7
11.	3,7	-	3
12.	-	-	-
13.	-	3,9 7,9	-
14.	-	4,4 3,1 8,1	-
15.	-	4,5 4,1 5,8	-
16.	-	4,9 3,8 1,1 3,2	2,8
17.	-	3,8 2,5	1,9
18.	-	5,7 3,5 3,1	2,4
19.	-	3,6	2,7 2,2
2o.	-	-	3 4,5 2,o 5,5 2,8 3,9 2,1 1,6
21.	-	-	3 4,4 6,5 1,7 7,o 2,o 2,o 4,3
22.	-	4 2,1 2,9 2,4 2,6	-

Nr.	vor	während			nach ptbP-Exposition					
23.	-	3,7	5,1		3,o					
24.	-	3,6	4,7	1,3	-					
		3,3								
25.	-	-			4,4	2,1	4	2	3,3	3,4
26.	-	3,8	3,6	6,2	4,3					
27.	-	3,6	3,2	8,3	-					
28.	-	3,8	3,8	3,4.	2,9					
29.	-	2,5	2,7		2,1	2,2				
3o.	-	3,4	2,9	9,2	2,2					
31.	-	3,9	4,7		1,9	2,2				

Der Normbereich x ± 2 s liegt bei 2,7 ± o,9 in rel.%,also zwischen 1,8-3,6 rel.% .

Vor Exposition liegt der Wert von einer Person vor,der an der oberen Grenze liegt.Während der Exposition wurden von dieser Person keine Daten erhoben.Der nach der Exposition gemessene Wert liegt im Bereich des Normalen.

Während der Exposition ergibt sich folgendes Bild: Bei 25 Personen wurden in dieser Zeit die alpha-1-Globuline gemessen.2o Personen zeigten mindestens einmal während dieser Zeit erhöhte Werte, das entspricht 8o,o%;hierbei sind 2 Personen(Nr.16 und Nr. 24),die auch einen erniedrigten Wert zeigen,mit hinzugerechnet.3 Personen zeigten normale,eine Person einen erniedrigten Wert.

Nach Exposition liegen die Werte von 22 Personen vor,von denen sie bei 14 Personen im Normbereich liegen.Bei 4 Personen findet man erhöhte Werte.(Nur bei 2 von diesen 4 Personen sind auch Daten während der Exposition vorhanden.)3 Personen hatten erniedrigte Werte, eine Person erhöhte und zuletzt einen leicht erniedrigten Wert.

Ein Vergleich zwischen Werten während und nach Exposition ist bei 18 Personen möglich ,bei denen Daten für beide Zeiträume vorliegen.Es normalisieren sich 1o der 14 während der Exposition zu hohen Werte,das entspricht 71,4%.Bei einer Person bleiben die Daten auch nachher noch erhöht,bei 3 anderen sinken die Werte von zu hoch auf zu niedrig.Bei einer Person werden normale Werte pathologisch.

Sowohl die Anzahl von Personen mit erhöhten alpha-1-Globulinwerten während der ptbP-Exposition,als auch die über 7o%-ige Normalisier-

ung nach Verlassen der ptbP-Abteilung sprechen eindeutig für einen Einfluß von ptbP auf die alpha-1-Globuline;eine Induktion der alpha-1-Globulinsynthese in der Leber oder ein verminderter Stoffwechsel (Verbrauch,Abtransport) muß angenommen werden.

Elektrophorese: Alpha-2-Globulinwerte (angegeben in rel.%)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	8,9	7 9,8
2.	-	9,3 5,7 7,2	3 8,9
3.	-	1o,6 3,5	7,4 11,1
4.	-	1o,3 8,6 11,3	6,2 6,6
5.	-	9,4 8,5 11,2	-
6.	-	1o,3 8,4 1o,8	8 6
7.	-	8,1 7,1 1o,6	8,3
8.	-	-	-
9.	-	8,1 6,o 6,9	9,5
1o.	-	15,o 1o,6 9,6 6,7	8,6 9,7
11.	8,7	-	6
12.	-	-	-
13.	-	7,4 11,8	-
14.	-	1o,8 8,5 11,6	-
15.	-	12,1 8,4 1o,5	-
16.	-	1o,5 1o,5 9,9 9,7	11,o
17.	-	9,9 7,8	7,6
18.	-	9,6 7,8 5,2	6,5
19.	-	1o,8	1o,3 11
2o.	-	-	6 1o 5 3,7 7,4 8,8 5,9 6,7
21.	-	-	8 8,6 4,5 8,3 1o,5 5 5
22.	-	7,3 6,8 7,6 7,7 5,8	-
23.	-	8,5 11	7,7
24.	-	9,o 9,4 3,9 8,3	-
25.	-	-	12,7 3,1 1o,2 5,o 8,6 8,4

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
26.	-	1o,2 9,o 1o	11,3
27.	-	9,4 6,7 15,5	-
28.	-	11,3 9,7 8,8	1,9
29.	-	8,7 4,4	8,6 14,4
3o.	-	8,5 5,9 1o,3	6,3
31.	-	6,1 7,o	6,4 7,7

Der Normbereich x ± 2 s liegt zwischen 7,2 ± 1,6,also zwischen 5,6 - 8,8 rel.%.Vor Exposition liegt der Wert für eine Person vor. Für diese Person sind während der Exposition keine alpha-2-Globulin-Werte erhoben worden,wohl aber der Wert nach Exposition,der ebenfalls im Bereich des Normalen liegt.
Während der Exposition wurden die Werte von 25 Personen erhoben, wobei 3 Personen Werte innerhalb des Normbereiches,18 Personen Werte oberhalb des Normbereiches,eine Person einen erniedrigten Wert und 3 Personen erhöhte und erniedrigte Werte zeigten.
Nach Exposition liegen die Werte von 22 Personen vor.Von besonderem Interesse sind die Werte der 18 Personen,deren Werte auch während der Exposition vorliegen.Von diesen 18 Personen hatten 13 Personen während der Exposition erhöhte Werte.Bei 6 der 13 läßt sich nach Verlassen der ptbP-Abteilung eine Normalisierung feststellen,bei 5 bleibt mindestens ein Wert erhöht,bei einem zeigt sich nachher ein zu niedriger Wert und bei einer Person sind nach Exposition neben zu hohen zu niedrige Werte anzutreffen.Da 18 von 25 Personen,also 72%,während der Exposition erhöhte Werte zeigten und sich bei 6 von 13 Personen,also 46,2%,im weiteren Verlauf eine Normalisierung feststellen läßt,muß man einen Einfluß von ptbP auf alpha-2-Globuline annehmen.
Der Hauptteil der alpha-Globuline wird ausschließlich in der Leber gebildet.Bei diffusen Leberschäden kann diese Bildungsfähigkeit gestört sein und die Werte damit erniedrigt.Erhöhte Werte müßten darauf schließen lassen,daß die Syntheseleistung gesteigert ist oder ein verminderter Stoffwechsel (Abtransport,Verbrauch) vorliegt. Dieses könnte durch ptbP induziert worden sein.

Elektrophorese: Beta-Globulin-Werte (angegeben in rel.%)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	1o,3	9 6,2
2.	-	13,1 9,5 1o,8	8,1 12,8
3.	-	11,3 8,3	9,3 12,7
4.	-	16,4 1o,3 12,7	9,8 11,9
5.	-	8,8 7,2 8,8	-
6.	-	13,8 2,5 11,6	9,6 9
7.	-	14,o 6,6 11,5	1o,9
8.	-	-	-
9.	-	12,2 1o,1 8,8	15,4
1o.	-	14,2 1o,5 11,1 1o,7	11,1 12,o
11.	12,4	-	13
12.	-	-	-
13.	-	8,1 1o,9	-
14.	-	15,7 8,4 15,1	-
15.	-	15,2 11,2 1o,5	-
16.	-	13,5 11,7 7,7 1o,4	12,4
17.	-	13,2 1o,3	9,2
18.	-	13,8 9,8 8,3	1o,5
19.	-	9,8 9,5	9,5 12,o
2o.	-	-	11 12 1o 7,4 9,3 13,9 9,3 13,2
21.	-	-	1o 13,5 7,9 8,3 12,8 9 9 4,2
22.	-	1o,9 7,1 1o,9 6,3 8,7	-
23.	-	14,8 1o,2	11
24.	-	11,4 9,4 7,9 1o,8	-
25.	-	-	14,2 6,2 12,7 1o 13 11,2
26.	-	11,9 1o,2 11,3	9,1
27.	-	12,7 8,5 1o,7	-
28.	-	14,1 12,2 1o,3	3,6
29.	-	1,7 8,7	11,4 9
3o.	-	13,1 1o,2 14,9	1o,4
31.	-	7,7 9,3	1o,8 14

Ausgegangen wurde von einem Normalbereich x ± 2 s von 9,6 +_2,4 rel.%,also 7,2 -12 rel.%.
Vor Exposition liegt der Wert nur bei einer Person vor.Er ist oberhalb des Normbereiches.Während der Exposition sind bei dieser Person keine Daten erhoben worden.Der Wert nach Exposition ist ebenfalls leicht erhöht.
Messungen während der Exposition liegen bei 25 Personen vor. Mindestens einer der gemessenen Werte ist bei 17 Personen unnormal. Davon haben 13 Personen zu hohe Werte,was 52% entspricht.Zwei Personen zeigen zu niedrige Werte und zwei Personen zeigen sowohl zu niedrige als auch zu hohe Werte.
Nachher wurden die Werte bei 22 Personen gemessen,wobei immerhin 11 Personen Werte innerhalb des Normbereiches zeigten,8 Personen zeigten zu hohe,2 Personen zu niedrige und eine Person sowohl zu hohe als zu niedrige Werte.
Der Vergleich zwischen Werten während und den Werten nach der ptbP-Exposition ist nur bei 18 Personen möglich,bei denen auch für beide Zeiträume Daten vorliegen.
Bei 2 Personen blieben die Werte normal.Bei 3 Personen blieb der Wert erhöht.Bei einer Person stieg der Globulinwert von zu niedrig während der Exposition auf normal nach der Exposition.Bei immerhin 9 Personen normalisieren sich die Werte nach der Exposition wieder,wobei die Werte bei 6 Personen während der Exposition zu hoch lagen,bei zwei Personen zu hoch und zu niedrig,bei einer zu niedrig.Außerdem stiegen bei zwei Personen nach Exposition normale Werte pathologisch an und bei einer Person erniedrigten sich normale Werte pathologisch.Zusammenfassend ist die hohe Zahl von 13 Personen mit erhöhten beta-Globulinwerten während der Exposition auffallend.Die Normalisierung bei 6 Personen nach ptbP-Kontakt deutet ebenso auf einen Zusammenhang mit ptbP hin.
Auch hier muß ebenso wie bei den alpha-Globulinwerten in Erwägung gezogen werden,daß die Synthese der Globuline induziert wurde oder der Abtransport oder Verbrauch gestört waren.

Elektrophorese: Gamma-Globulin-Werte (angegeben in rel.%)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	19,5	22 16,9
2.	-	17,7 1o,4 2o	23,9 13,9
3.	-	9,8 8,3	13,7 16,7
4.	-	14,8 15,3 2o,3	14,7 14,2
5.	-	11,6 16,5 32	-
6.	-	14,4 12 22,8	1o,2
7.	-	18,4 11,5 24,8	11,2
8.	-	-	12
9.	-	2o 15,8 14,7	2o
1o.	-	17,8 1o,9 14,6 9,3	13,6 16,1
11.	14	-	12
12.	-	-	-
13.	-	14 2o	-
14.	-	15,6 15,2 23,3	-
15.	-	16,4 16,o 22,1	-
16.	-	16,8 11,2 9,9 1o,4	12,4
17.	-	18,1 15,9	14,7
18.	-	17,2 11,9 7,3	11,9
19.	-	11,7	13,5 14,1
2o.	-	-	21 2o,5 12 14,8 23,1 24 15,3 14,5
21.	-	-	12 14,5 11,4 11,7 14,7 15 15 15,3
22.	-	17,8 15,8 1o,5	-
		16,6 15,5	
23.	-	13,3 11	1o,6
24.	-	13,4 11,8 7,9 11,7	-
25.	-	-	11,8 4,1 13,8 13 9,9 9,1
26.	-	13,2 12,3 15	12
27.	-	17,9 17,9 17,3	-
		2o,2	
28.	-	19,6 16,5 14,1	6,5
29.	-	12,2 13,2	13,9 12,3
3o.	-	19,2 12,5 2o,7	15,6
31.	-	12,3 16,3	14,4 12,4

Ausgegangen wuede von einem Normbereich x ± 2 s von 15,9 ± 5,2 gemessen in rel.% (1o,7-21,1).
Vor Exposition liegt nur ein Wert von einer Person vor;dieser Wert ist normal.Während der Exposition wurde bei dieser Person kein Wert gemessen;nach Exposition war der Wert normal.
Während der Exposition hat man bei 25 Personen Daten erhoben.Bei 12 Personen weicht mindestens einer der gemessenen Werte vom Normbereich ab.7 Personen haben zu niedrige gamma-Globulin-Werte, 5 Personen zu hohe.
Nach der ptbP-Exposition liegen von 23 Personen Messungen vor.Von der Norm abweichende Werte zeigen 7 Personen,16 Personen lagen mit ihren Werten innerhalb des Normbereiches.Von den 7 Personen hatten 3 Personen zu hohe und vier Personen zu niedrige Werte.
Die Werte von 18 Personen liegen während und nach Exposition vor. Es normalisieren sich die Werte nach Exposition bei einer Person, die während der Exposition zu hohe Werte zeigt und bei vier Personen,die während der Exposition zu niedrige Werte haben.Bei 8 Personen bleiben die Werte über beide Zeiträume innerhalb des Normbereiches.Zwei Personen mit während der Exposition normalem Wert zeigen nach Exposition einen zu niedrigen Wert,eine Person mit einem normalen Wert zeigt nachher einen zu hohen Wert.Eine Person mit einem während der Exposition zu niedrigen Wert hat nach Exposition einen zu hohen Wert und eine Person mit einem während der Exposition zu hohen Wert zeigt nach Exposition einen zu niedrigen Wert.
Bei 12 Personen weicht mindestens ein Wert während der Exposition vom Normbereich ab,das sind 48%.Der Trend und die Richtung der Abweichung ist nicht eindeutig.28% zeigen zu niedrige,2o% zu hohe Werte.Eine Normalisierung zeigen eine Person mit zu hohen Werten während der Exposition,und vier Personen mit zu niedrigen Werten während der Exposition.
Bei chronisch entzündlichen Prozessen findet man eine gamma-Hyperglobulinämie.Eine gamma-Globulinvermehrung tritt bei proliferativen Veränderungen auf.
Proliferative Veränderungen sind bei diesem Patientengut unter Berücksichtigung der vorliegenden Gammaglobulinwerte nicht anzunehmen.

Immunglobulinwerte: IgG,IgM,IgA (angegeben in mg/1oo ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	(25oo,356,19o)
2.	-	(1o5o,265,74)
3.	(15oo,99,28o)	-
4.	-	(19oo,38o,19o)
5.	-	(1o5o,3oo,9oo)
6.	(13oo,15o,13o)	-
7.	(15oo,135,11o)	-
8.	-	-
9.	-	-
1o.	(15oo,17o,235)	-
11.	-	-
12.	-	-
13.	(13oo,19o,235)	-
14.	(19oo,265,43o)	-
15.	(13oo,12o,4oo)	-
16.	(13oo,19o,46o)	-
17.	-	-
18.	(1o5o,17o,13o)	-
19.	-	-
2o.	(o.B.,↑ ↓)	(37oo,21o,235) (15oo,27o,16o)
21.	-	(leicht ,leicht↓,↓)
22.	(17oo,21o,16o)	-
23.	(15oo,38o,9o)	-
24.	(13oo,11o,13o)	-
25.	-	(regelr.,↑,↓) (1o5o,77,9o)
26.	(1o5o,17o,9o)	-
27.	(19oo,52o,44)	-
28.	-	-
29.	(leicht↓,o,B.,o.B.)	-
3o.	(17oo,265,16o)	-
31.	(19oo,335,35o)	-

Ausgegangen von einem Normalwert von: IgG:85o-147o mg/1oo ml
IgA:135-265 mg/1oo ml
IgM: 7o-13o mg/1oo ml

Die Werte der Immunglobuline liegen für die Zeit vor Exposition mit ptbP nicht vor.

Während der Exposition wurden sie bei 17 Personen gemessen.Bei 9 Personen waren die IgG-Werte leicht erhöht,bei einer erniedrigt und 7 Personen zeigten normale Werte.Während der Exposition waren die IgA-Werte bei 3 Personen leicht erhöht,bei 3 Personen leicht erniedrigt und bei 11 Personen im Normbereich.

Die IgM-Werte lagen bei 9 Personen über dem Normbereich,bei einer Person unter und bei 7 Personen im Bereich des Normalen.

Nach ptbP-Exposition wurden die Immunglobuline bei 7 Personen gemessen,deren Werte jedoch nicht für die Zeit während der Exposition vorliegen.

Die IgG-Werte waren erhöht bei 3 Personen,erniedrigt bei einer und normal bei 3 Personen.

Die IgA-Werte waren erhöht bei 3 Personen,erniedrigt bei einer Person,bei einer anderen erhöht und einmal erniedrigt und bei 2 Personen im Normbereich.

Erhöhte IgM-Werte zeigten 3 Personen,erniedrigte Werte 2 Personen und normale Werte ebenfalls 2 Personen.

Da von keinem die Werte sowohl während als auch nach ptbP-Exposition gemessen wurden,ist es nicht möglich die Werte im Sinne einer Verlaufskontrolle zu beurteilen.Somit bleibt nur die Betrachtung der Werte schlechthin.

Auffallend ist die große Patientenzahl mit erhöhten Immunglobulinwerten.Bei 12 von 24 Patienten ist die IgG-Fraktion erhöht,das entspricht 5o%.25%,also 6 Patienten,zeigen eine erhöhte IgA-Fraktion und bei 12 Patienten,ebenfalls wieder 5o%,ist die IgM-Fraktion erhöht.

Die elektrophoretisch der Gamma-Globulinfraktion zugehörigen Immunglobuline werden im Rahmen der humoralen Abwehr von Plasmazellen als spezifisches Reaktionsprodukt auf antigene Reize gebildet.Abgesehen von der grundsätzlich gemeinsamen Funktion mit Antikörpern spezifisch zu reagieren,besitzen die Antikörper der einzelnen Immunglobulinfraktionen unterschiedliche Funktionen.

Bei chronisch entzündlicher Proliferation imponiert eine Zunahme

der Immunglobulinfraktion.

Phenol-Werte (angegeben in mg%)

Nr.	vor	während ptbP-Exposition
1.	-	-
2.	-	4,46 4,2 4,46
3.	-	4,28
4.	-	5,o7
5.	-	4,72
6.	-	4,28 4,2 4,2
7.	3,68	4,o2 2,8 3,5
8.	-	4,81
9.	-	6,3 5,25 5,95
1o.	2,71	5,25
11.	-	-
12.	-	3,41
13.	-	6,47
14.	-	4,63 4,46
15.	-	4,55
16.	-	4,9
17.	4,37	3,75
18.	-	3,68
19.	-	-
2o.	3,84	5,2
21.	-	3,o6
22.	-	3,68 3,23 4,11
23.	3,5	4,9 4,55
24.	-	3,84 3,68 4,63
25.	-	3,93
26.	4,2	5,51
27.	3,84	4,64
28.	-	5,77
29.	5,94	3,91
3o.	-	5,o7 4,81
31.	-	5,42

Es wird von einem Normbereich von 2-4 mg% Phenol ausgegangen. Während der Exposition wurden die Werte von 28 Patienten gemessen. Von diesen 28 hatten 22 erhöhte Werte, also 78,5%. Die hohe Anzahl von Patienten mit erhöhten Werten unterstreicht eindeutig, daß ein Zusammenhang zwischen ptbP-Kontakt und der Erhöhung des Phenos im Serum besteht.
Dieses Ergebnis wird bestätigt, wenn man die Phenolwerte, die bei 8 Personen vor Beginn ihrer Tätigkeit in der ptbP-Abteilung mit ihren während der Exposition gemessenen Werten vergleicht. Dieser Vergleich ergibt, daß bei 5 Personen normale Werte vor der Exposition zu pathologisch erhöhten Werten während der Exposition werden. Bei einer Person steigt ein schon vorher pathologischer Wert während der Exposition noch höher, während bei 2 Personen vorher pathologische Werte während der Exposition sinken.
Nach ptbP-Exposition sind die Phenolwerte nicht mehr gemessen worden.

Lactat-Dehydrogenase-Werte (angegeben in mU/ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	69	-
2.	86 111 12o 7o	-
3.	145 227	-
4.	125	136
5.	121 112	-
6.	153 139 1o7	-
7.	167 119	1o6
8.	-	-
9.	211 172 353	-
1o.	153 115 164 138	-
11.	-	-
12.	-	-
13.	181 139	-
14.	111 165	-
15.	111 183 85	-
16.	167 185 257	-
17.	167 149	-
18.	139 136	-

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
19.	-	-
2o.	-	172 146 15o
21.	-	21o 2oo 216
22.	111 142 156 197	-
23.	69 125	-
24.	22o 15o	-
25.	-	232
26.	1o1 143 148	-
27.	97 15o 87	-
28.	153 94	-
29.	166	-
3o.	153 196 184 143	-
31.	-	-

Die LDH-Werte sind nach zwei unterschiedlichen Methoden ermittelt worden, denen zwei unterschiedliche Normbereiche zuzuordnen sind. Der konventionellen Methode entspricht ein Normbereich bis 195 mU/ml und der optimierten Methode ein Normbereich bis 24o mU/ml. Untersuchungen wurden während der Exposition bei 23 Personen durchgeführt. Von diesen 23 hatten nur 2 Personen erhöhte LDH-Werte. Die Lactat-Dehydrogenase ist im Cytoplasma lokalisiert und kommt ubiquitär im Organismus vor. Der Anstieg der LDH ist daher relativ unspezifisch. Massive Zellnekrosen führen zu einem hochgradigen Anstieg der LDH, disseminierte Nekrosen zu einen leichten bis mäßiggradigen Anstieg. Bei einem der beiden Patienten mit erhöhter LDH handelt es sich um einen zu der Zeit noch starken Trinker und der Aktivitätsanstieg des LDH deutet bei ihm vermutlich auf eine Leberschädigung hin, zumal bei diesem Patienten nahezu alle Leberwerte pathologisch sind (Patient 9). Der andere Patient zeigt einen leichten Aktivitätsanstieg. Zum gleichen Zeitpunkt zeigen sich bei ihm erhöhte gamma-GT und GOT Werte. Gamma-GT ist ein empfindlicher Indikator für Erkrankung oder Mitreaktion der Leber. Trotzdem läßt sich mit Sicherheit nicht sagen, ob der Anstieg der LDH von einem Leberschaden herrührt, da LDH_5 oder HBDH nicht bestimmt wurden.
Nach Exposition liegen die Werte von 5 Personen vor, die alle innerhalb des Normbereiches liegen. Nur zwei dieser fünf Personen wurden

auch während der Exposition untersucht.Diese Werte waren ebenfalls normal.

Glutamat-Dehydrogenase-Werte (angegeben in mU/ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	o,9	5,6
2.	o,4 o,2 1,3 4	3,7
3.	1,9 3	-
4.	4,2 1,3 3	3,7
5.	1,7 4	-
6.	2 2,3 7,5 2	-
7.	2,5 4,4 o,7 7	-
8.	-	7,3
9.	o,1 1,9 14,3 16	274
1o.	4,9 4,9 3,4 14	-
11.	-	-
12.	1,4	-
13.	1,2 2	-
14.	o,7 1,3 2	-
15.	o,2 2,1 3	-
16.	1,4 11,7	-
17.	o,9 o,5 5,3	-
18.	1,4 1,3 o 3	-
19.	-	-
2o.	o,3 o,8	17,1 7,o
21.	5,7	1,5 5,3 3,7
22.	1,2 o,6 3,8 1,7 5	-
23.	1 o,3 4	-
24.	o,8 3,8 4	-
25.	4,5 8,7 8	-
26.	3 1,7 3	-
27.	o,5 o,6 o,9 2	-
28.	1,3 1,7	-
29.	1,9	4,5 2,9 1,5
3o.	1,5 o,9 o,9 1	-
31.	2,1 3	3,7

GLDH wurde nach zwei Methoden gemessen,denen einmal der Normalbereich bis o,9 mU/ml und dann bis 4 mU/ml zuzuordnen ist.Während der Exposition liegen die Werte von 28 Personen vor,von denen 16 mindestens einen Wert erhöht haben.
Nach der Exposition wurden 9 Personen untersucht,von denen 6 phatologisch erhöhte Werte zeigten.
Vergleicht man die vorliegenden Werte während und nach der Exposition miteinander,so ergibt sich folgendes Bild: Bei einer Person normalisieren sich die während der Exposition erhöhten Werte nach Exposition.Bei 2 Personen bleiben die Werte während und nach Exposition unverändert normal,bei zwei Personen unverändert pathologisch.Bei 3 Personen sind die Werte während der Exposition normal,werden aber nach der Exposition pathologisch erhöht,wobei sich bei einem die Werte im weiteren Verlauf normalisieren.Die Werte einer Person sind nach Exposition pathologisch.Die Werte dieser Person liegen während der Exposition nicht vor.
Daß 57% der Patienten,deren Wert während der Exposition vorliegen,erhöhte Werte zeigen,deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit ptbP und einem Anstieg von GLDH hin.Ein Anstieg der mitrochondrialen GLDH im Serum kann auf Zellnekrosen im Leberparenchym hindeuten.

Leucin-Amino-Peptidase-Werte (angegeben in mU/ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	-
2.	16	-
3.	14	-
4.	15	-
5.	14	-
6.	18	-
7.	-	17
8.	-	-
9.	26	-
1o.	18	-
11.	-	-
12.	-	-
13.	14	-
14.	11	-
15.	14	-
16.	22	-

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
17.	-	-
18.	12	-
19.	-	-
2o.	-	25
21.	-	22
22.	17	-
23.	1,5	1,o
24.	14	-
25.	-	25
26.	12	-
27.	-	8
28.	-	-
29.	-	137
3o.	11	-
31.	13	-

Bei Betrachtung der Leucin-Amino-Peptidase (LAP) läßt sich kein Zusammenhang zwischen ptbP-Kontakt und LAP herstellen. Nur 2 der 18 Patienten, deren Werte während der Exposition erhoben wurden, zeigen Werte außerhalb des Normbereiches (8-22mU/ml). Einer der beiden zeigt einen Wert unterhalb des Normbereiches, der auch nach der Exposition erniedrigt bleibt. Ob sich der leicht erhöhte Wert des anderen Patienten nach der Exposition normalisierte, läßt sich nicht sagen, da keine Untersuchung durchgeführt wurde.
Hätte man während des ptbP-Kontaktes einen Anstieg der LAP bei den Arbeitern festgestellt, so hätte dies auf Störungen der exkretorischen Leistung der Leber, bedingt durch Zellschädigung oder Obstruktion im Gebiet der intra- oder extrahepatischen Gallenwege hingewiesen. Die LAP befindet sich sowohl in Parenchymzellen als auch in Gallenwegepithelien. Die exkretorische Leistung der Leber kann also kaum beeinflußt worden sein.

Sorbit-Dehydrogenase-Werte (angegeben in U/l)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	1,1	-
2.	o,9 1,2	-

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
3.	-	-
4.	1,4	-
5.	-	-
6.	o,6 1,2	-
7.	2,3 5,6	-
8.	-	-
9.	1,1 4,7	3,7
1o.	1,3	-
11.	-	-
12.	o,7	-
13.	1,1	-
14.	o,6 1,3	-
15.	o,2	-
16.	o,5 1,1 6 1o	-
17.	1,1 o,8	-
18.	1,1 1	-
19.	-	-
2o.	2,1 o,8	-
21.	1,1	-
22.	o,5 o,3	-
23.	o,5 o,9	-
24.	1,1 o,9	-
25.	2,3	-
26.	o,8	-
27.	1,1 o,8	-
28.	o,5	-
29.	-	-
3o.	o,6 1,7	-
31.	-	-

Die SDH-Werte wurden nur während der Exposition erhoben,und zwar bei 24 Patienten.Von diesen 24 Patienten zeigten 23 nahezu ausschließlich erhöhte Werte.Nur ein Patient zeigte einen Normalwert. Nach Exposition liegt nur der Wert für eine Person vor,der wie während der Exposition erhöht ist.

Die Tatsache,daß bei 96% der Untersuchten die SDH-Werte über dem

Normbereich, d.h. über o,4 U/l lagen, deutet darauf hin, daß ein enger Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit ptbP und SDH-Erhöhung besteht. SDH ist ein spezifisches Enzym der Leber, sie katalysiert die Reaktion von Fructose zu Sorbit. Bei Leberschäden steigt die Aktivität der SDH im Serum an. Die Erhöhung der SDH-Werte bei nahezu allen Patienten läßt darauf schließen, daß ptbP eine Wirkung auf die Leber ausübt.

Cholinnesterase-Werte (angegeben in mU/ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	12 5,3 6,1 4866
2.	4,8	4,3 2815
3.	6,8	6,3 3199
4.	9,5	6,3 2932
5.	5,3	-
6.	8,7	6,8
7.	7,9	6,8
8.	-	5,3
9.	9,5	8,7
1o.	11,9	9,5 11,9 5o72
11.	-	-
12.	-	-
13.	7,9	-
14.	6,8	-
15.	5	-
16.	7,3 6	2932
17.	-	6,3
18.	5,6	4,3
19.	6	6,3
2o.	-	3275 1o 6,3
21.	4	2925 13 6 2271
22.	4,8 4,8	-
23.	6,3	-
24.	9,5 8,7	-
25.	-	468o 1o,6 8,7 8,7
26.	3,8	4,1 4,5
27.	5,3	-

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
28.	-	7,3 6,3 3519
29.	-	7,3 6,3 3519
3o.	6,8	7,3
31.	6,8	6,8 3351

Der Normbereich der Cholinesterase liegt zwischen 3-8 mU/ml oder 19oo-38oo mU/ml. Von den 22 Personen, deren Werte während der Exposition vorliegen, zeigen 5 über dem Normbereich liegende Werte. Diese Werte bleiben bei 2 Personen auch nach der Exposition erhöht, während sie sich bei 2 anderen Patienten normalisieren. (Für einen Patienten mit während der Exposition erhöhtem Wert liegen nach der Exposition keine Werte mehr vor.)
Es läßt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen ptbP und CHE feststellen. Wenn auch immerhin 23% während der Exposition erhöhte Werte zeigten und sich bei 5o% der bekannten Fälle die Werte normalisierten, so scheint die Anzahl der betroffenen Patienten nicht hoch genug zu sein, um einen eindeutigen Zusammenhang konstatieren zu können. Außerdem würde man bei einer Leberschädigung eher eine Verringerung der CHE-Aktivität vermuten, da CHE in der Leber synthetisiert wird und ein Aktivitätsabfall für eine Störung der Syntheseleistung am endoplasmatischen Reticulum charakteristisch wäre.

Lymphozytenwerte (angegeben in rel.% der Leukozytenzahl)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	29 39 35	25 29	5o 51 5o
2.	37 42	46 51 44 4o 46 41 46	42 47
3.	34	35 56	37 38
4.	37	42 55	44 52
5.	28	46 41	36
6.	32	49 56 48 48 48 4o 47	4o
7.	42 44	46 47 41 42 3o 36 44	34 41
8.	39	39	38 54
9.	36	52 43 46 4o 55 46 47	4o
1o.	34 37	44 43	3o
11.	31 39	36	33
12.	29	33 3o 3o	-

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
13.	37 32	54 55 5o 37	-
14.	33	46 48 36 5o 35 41	44 37 36
15.	37	34 38	-
16.	39	45 47 34 44 32 47 48	32
17.	34 41 31	36 42 48 46	47 44
18.	28 29 39 36 38 34	42 51 24 34 25 34 41	37
19.	25	47 38 24	24
2o.	36 31	47 35	42 45 35 53 58 46 41 5o 52
21.	2o	42 34	43 44 31 4o 35 48 43
22.	28	45 41 33 48 35 36 41	46 39
23.	32 36 44 32	35 4o 41 31 4o 44	-
24.	32	3o 22 33 46 35 34	-
25.	22	37 54	44 39 37 37
26.	4o	51 47 38 44	-
27.	35 26	49 48 31 37	-
28.	42	44 44	49 41
29.	36	48	33 39 29
3o.	31	33 35 35 42 39 4o	-
31.	48	54	49 56

Der Normbereich liegt zwischen 25 und 4o rel.%.
Von allen 31 in der ptbP-Abteilung beschäftigten Arbeitern liegen die Werte vor und während der Exposition vor.
Vor Exposition sind die Werte von nur 6 Personen pathologisch erhöht,das entspricht 19%.Während der Exposition dagegen sind die Werte von 26 Personen erhöht,ein Prozentsatz von 83,9%.Dieser Befund deutet darauf hin,daß der Kontakt mit ptbP zu einer pathologischen Erhöhung der Lymphozyten führt.
Nach der Exposition wurden die Lymphozytenzahlen von 23 Personen erhoben,von denen 13 Personen pathologisch erhöhte Werte zeigen. Vergleiche lassen sich für diese 23 Personen treffen.11 Personen der 13 Personen mit pathologisch erhöhten Werten zeigen auch schon während der ptbP-Exposition erhöhte Werte.In zwei Fällen steigen die Lymphozyten,die während der Exposition normal waren,nach der Exposition pathologisch an.

Die Lymphozytenwerte von 7 Personen,die während der ptbP-Exposition eindeutig pathologisch erhöht waren,normalisieren sich,und zwar bei 6 Personen sofort nach ptbP-Exposition und bei einer Person allmählich.
Hieraus ergibt sich,daß der hohe Anteil von Fällen mit erhöhter Lymphozytenzahl eindeutig auf ptbP als Verursacher hinweist.Die Lymphozytenzahlen normalisieren sich in 26,9% der Fälle.
Neben der allgemeinen Phagozytosefähigkeit der Lymphozyten ist eine andere wichtige Funktion der Lymphozyten die Beziehung zu den immunologischen Reaktionen.Die Lymphozyten sind die Träger der Allergie von verzögerten Typ.Sie sind an spezifisch sensibilisierte T-Lymphozyten gebunden,die dann einerseits mit dem Antigen reagieren oder aber als langlebige Träger des immunologischen Gedachtnisses auf späteren Antigenreiz hin auf's Neue die Bildung einer spezifischen Zellreihe induzieren können.

Thrombozytenzahlen (angegeben in Anzahl/mm^3)

Nr.	vor	während			nach ptbP-Exposition
1.	32o96o 26448o	2o962o	127o9o	1428oo	327ooo
2.	-	2168oo	25584o	161ooo	18164o 245ooo
		271o8o	22442o		
3.	-	1386oo	1386oo		285ooo
4.	-	19421o	2ooooo		1518oo 235ooo
5.	-	215o4o			16776o
6.	-	23868o	22oooo	23368o	2464oo
		16798o	217ooo		
7.	-	2144oo	1944oo	147ooo	12992o 15858o 1918oo
		195ooo			
8.	-	-			16o5oo 251ooo
9.	-	14948o	257o4o	18o58o	29972o
		19876o	125o8o		
1o.	-	1863oo	179o8o		18836o
11.	-	-			1974oo
12.	-	27264o	21894o		-
13.	-	14454o	2892oo	19812o	-
		21112o			

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
14.	-	29oooo 2613oo 24oooo 2o7466 2676oo	18o88o 29o75o 263ooo
15.	-	19o4oo 1584oo	-
16.	-	22356o 19352o 22o6oo 2736oo 16272o	161ooo
17.	-	26818o 2585oo 2354oo 27864o	17394o 16112o
18.	-	168ooo 22848o 14672o 16912o 25424o	2o8ooo
19.	-	2o884o 184ooo 17oooo	18352o
2o.	-	19o4oo 35o4oo	22656o 212o8o 1472oo 1841oo 218121 25872o 314ooo
21.	-	239ooo	243ooo 89ooo 113ooo 1626oo 28792o 267ooo
22.	-	3o6o2o 27888o 1572oo 185ooo 128ooo 1598oo	2o898o 261ooo
23.	-	16252o 16568o 1492oo 1848oo	-
24.	-	2o326o 283o4o 23128o 21966o	-
25.	-	18316o 15o28o	1952oo 19844o 1978oo 19694o
26.	-	246ooo 2o332o 25168o	-
27.	-	28566o 2187oo 17622o 26676o	-
28.	-	25284o 15o66o	21o52o 3o48oo
29.	-	15524o	16128o 25868o 156ooo
3o.	-	217ooo 19968o 1736oo 2461oo	-
31.	-	192ooo	23128o 138ooo

Ausgegangen wird von einem Normalwert von 15oooo-4ooooo/mm^3 .
Vor Exposition wurde die Thrombozytenzahl nur bei einer Person bestimmt.Dieser Wert liegt mit 32oooo/mm^3 im oberen Normbereich und sinkt während der Exposition bis auf 127ooo/mm^3 ab.Nach der ptbP-Exposition steigt der Wert wieder auf 327ooo/mm^3 an.Die aus dieser Beobachtung ableitbare Vermutung,daß der Kontakt mit ptbP zu einer Verringerung der Thrombozyten führt,wird bei der Betrachtung der Thrombozytenzahlen der Arbeiter bestätigt.
Während der Exposition liegen die Werte von 29 Personen vor,von denen 8 Personen mindestens einen Wert unterhalb des Normbereiches zeigen,das sind 27,6%.Für die obige Vermutung spricht insbesonders die Beobachtung,daß die Thrombozytenzahlen bei allen Personen an der unteren Grenze des Normbereiches liegen.
Das arithmetische Mittel aller während der Exposition gemessenen Werte liegt bei 2o5863/mm^3 .
Nach der ptbP-Exposition liegen die Werte von 23 Personen vor,von denen 4 pathologisch erniedrigte Werte zeigen.3 davon zeigen jetzt zum ersten Mal erniedrigte Werte,die sich aber bei zwei Personen allmählich wieder normalisieren.Eine Person zeigt sowohl während als auch nach ptbp-Exposition erniedrigte Werte,ein leichter Anstieg bei den zuletzt erhobenen Werten ist deutlich wahrzunehmen.
Verfolgt man nun die Entwicklung der Werte der Personen,die während der ptbP-Exposition pathologisch erniedrigte Werte zeigten, so kann man bei 5 Personen eine Normalisierung sofort nach Exposition und bei einer Person einen allmählichen Anstieg feststellen. Bei 2 Personen sind nachher keine Thrombozytenzahlen mehr erhoben worden.
Das arithmetische Mittel der Thrombozytenzahlen nach Exposition liegt bei 2o9628/mm^3 .
Zusammenfassend muß man annehmen,daß es durch den ptbP-Kontakt zu einer Verringerung der Thrombozytenzahlen gekommen ist.Eine Normalisierung tritt in allen sechs Fällen ein.

Neutralfettwerte (angegeben in mg/1oo ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	1o7 111	1o7 111
2.	62	19o 121 4o5
3.	295	176
4.	363	548 575 11o
5.	241	334 176 8o
6.	37o	226 254
7.	129	1o5 227
8.	-	124 11o
9.	36o	385 257
1o.	45o	574 57o
11.	-	97
12.	-	84
13.	378	312
14.	-	-
15.	135	1o5 1oo
16.	17o	9o
17.	-	148
18.	85	84 6o
19.	-	534 388
2o.	-	29o 118 245 298 82
21.	-	119 118 151 98
22.	196	62
23.	97 2o3	14o 187
24.	69	9o 7o
25.	-	52o 279 48o 262 7o3 326
26.	91	76
27.	126	269
28.	-	226 133 28o
29.	-	1o2 248 418 2oo 235 23o
3o.	218	84 17o
31.	12o	219 212 14o

Ausgegangen wurde von einem Normbereich von 7o-17o mg/1oo ml. Während der Exposition liegen die Werte von 19 Personen vor,von denen 1o,also 52,6%,erhöhte Werte zeigen.
Nach ptbP-Exposition liegen die Werte von 3o Personen vor,von denen 17 mindestens einen erhöhten Wert zeigen,56,6%.
Von allen 19 Personen,deren Werte während der Exposition bekannt sind,sind auch die Neutralfettwerte nach Exposition vorhanden,so daß ein direkter Vergleich möglich ist.8 der insgesamt 1o Personen mit pathologisch erhöhten Werten während der Exposition zeigen auch nach der Exposition noch erhöhte Werte,bei einer Person ist der Wert nachher normal und bei einer anderen unterhalb der Norm.Bei drei Personen sind die Werte während und nach Exposition normal.Bei vier Personen steigen die während der Exposition innerhalb der Norm liegenden Werte nach Exposition über die Norm hinaus. Bei einer Person normalisiert sich der während der Exposition leicht erniedrigte Wert.
Für die übrigen 11 Personen,deren Werte nur nach Exposition erhoben wurden,ergibt sich folgendes Bild: 6 Personen zeigen normale Werte,5 Personen erhöhte Werte.
Die Tatsache,daß über 5o% der Personen erhöhte Fettwerte zeigen, spricht dafür,dies auf die Wirksamkeit von ptbP zurückzuführen. Gegen diese Annahme sprechen jedoch zwei Gründe: 1.Nur bei einer von 1o Personen,die während der Exposition erhöhte Werte zeigen, läßt sich nach Exposition eine Normalisierung erkannen.Die Werte der übrigen 9 Personen bleiben pathologisch.Das Ende des ptbP-Kontaktes schien also keine Auswirkungen auf die Neutralfettwerte zu haben.
2.Hyperlipoproteinämie gehört zu den häufigsten Stoffwechselstörungen.Eine Untersuchung des Werkarztes an der Belegschaft des Werkes ergab,daß der Prozentsatz der Personen mit hohen Neutralfettwerten noch über dem normalen Prozentsatz der Bevölkerung lag. (53)

Cholesterinwerte (angegeben in mg%)

Nr.	vor	während	nach ptbP-Exposition
1.	-	192 225	179 233
2.	-	156 186 215 194 248	198 248 172 24o
3.	-	174 168 182	193 176
4.	-	2o5 325 269	282 3o4 327 26o
5.	-	265 25o 219	267
6.	-	152 26o 217 2o5 2o9	174 2o4 22o
7.	-	196 212 22o 22o 211	238 235 227
8.	-	276 296	267 285
9.	-	328 336 33o 425 332 3o5	333 28o
1o.	-	28o 239 227 25o	26o 243 3o5
11.	-	-	223
12.	-	318	262
13.	-	233 224	279
14.	-	-	29o 335
15.	-	265 214 216	213 22o
16.	-	264 32o 225 225 236	256 24o
17.	178 212	285	227 23o 235
18.	-	18o 188 245 222 2o1	213 215 2o5
19.	-	275 24o 311	188 259 4o5
2o.	-	166	223 236 183
21.	-	228 225	267 262 254 222
22.	-	216 21o 199 269 2o8	219 2o5
23.	-	22o 284 252	288 325
24.	-	174 2o8 225 219 193	223 182
25.	-	274	26o 243 291 3o9 265
			282 269 278
26.	224	32o 265 227	292
27.	26o	195 2o2 192	2o5
28.	-	225 268	252 193 24o
29.	288	3o2	211 22o 291 21o
3o.	-	178 22o 188 182	2oo 21o 17o
31.	-	23o 23o	25o 247 265 245

Ausgegangen wurde von einem Normbereich,der altersabhängig gestaffelt war.Es galten die Normbereiche für Männer bis zu 24 Jahren von 14o-26o mg%,für Männer von 25-36 Jahren von 16o-3oomg%, für Männer ab 35 Jahren von 17o-33o mg%.
Vor Exposition liegen die Werte von vier Personen vor,die während und nach Exposition ebenso wie vor Exposition innerhalb des Normbereiches liegen.
Während der Exposition liegen die Werte von 29 Personen vor,von denen vier (13,8%) mindestens einen erhöhten Wert zeigen.
Nach Exposition liegen die Werte von 31 Personen vor,von denen sechs (19,4%) mindestens einen erhöhten Wert zeigen.
Von allen 29 Personen,von denen die Werte während der Exposition vorliegen,liegen auch Werte nach Exposition vor.Bei einer der vier Personen mit pathologisch erhöhten Werten während der Exposition normalisieren sich die Werte noch während der Arbeit in der ptbP-Abteilung und bleiben auch nach Verlassen der Abteilung normal. Bei den übrigen drei Personen bleiben die Werte dagegen auch nach Exposition pathologisch erhöht.Bei vier Personen treten nach Exposition erhöhte Werte auf,deren Werte noch während der Exposition normal waren.Bei 21 Personen bleiben die Werte während und nach Exposition normal.Von den übrigen beiden Personen,deren Werte nur nach Exposition erhoben wurden,zeigt die eine einen normalen Wert und die andere einen pathologischen Wert.
Hyperlipoproteinämien gehören zu den häufigsten Stoffwechselkrankheiten und finden sich bei 1o-2o% der Bevölkerung.
Angesichts der noch geringen Anzahl der Arbeiter,die einen erhöhten Cholesterinwert zeigen und der nicht eindeutigen Veränderung nach ptbP-Kontakt,ist - wenn überhaupt - der Einfluß von ptbP auf den Cholesterinspiegel im Blut minimal.

Harnsäurewerte (angegeben in mg/1oo ml)

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
1.	5,6 5,o	5,o5 5,4 4,1
2.	5,1 6,4 6,9 6,o	6,7 5 7 5,7
3.	7 6,1 7,2	5,9 5,4
4.	7,9 7,4 8,o	8,3 6,9 6,5 6,5
5.	7,7 7,9 7,8	7,8 5,2 7,5

Nr.	während	nach ptbP-Exposition
6.	6,9 6,6 6,5	6,5 5,5 4,9
7.	6,1 6,8 5,8	5,2 5,9
8.	-	4,7 4,6
9.	8,1 9,8 9,4 9,8	1o 6,o
1o.	7,5 7,5 6,4	7,8 8,4 7,o5
11.	-	-
12.	-	4,o
13.	7,8 7,5	8,8
14.	7,6 9,1 7,6	7,1 6,2 6,5
15.	7,3 6,4 5,6	6,5 4,7
16.	7,3 8,8	4,7 6,5
17.	7,4	7,4 7,2 7,1 7,5
18.	6 5,6 5,o	6,8 4,8 5,1
19.	7,9 8,5 8,6	4,64 6,3 5,9 7,3
2o.	6,o5	26 7 9,4 6,5 5,9 6,1
21.	6,6	6,1 6,2 7,7 4,7
22.	5,1 7,6 5,9	4,8 5,1
23.	6,5 7,1	7,3 6,8
24.	6,6 6,2 7,2	7,o 5,5
25.	-	6,9 7,1 8,o 6,o 5,7 7,2 6,2
26.	6 4,o 5,7	5,6
27.	6,7 7,3 6,7	6,7
28.	6 5,8	6,7 6,o 5,9
29.	4,4	4,9 4,5 3,4 4,7 4,o
3o.	7,5 7,6 6,8	7,4 6,7 6,95
31.	5,7 6,o	6,5 6,8 6,8 5,9

Ausgegangen wurde von einem Normbereich von 2,6-6,8 mg/1oo ml.
Vor Eintritt in die ptbP-Abteilung wurden keine Werte erhoben.
Während der Exposition zeigten von 27 Personen insgesamt 18 (66%) mindestens einmal einen erhöhten Harnsäurewert.
Nach Exposition wurden die Harnsäurewerte von 3o Personen gemessen, von denen 15 mindestens einen erhöhten Wert zeigten. Das entspricht 5o%.
Vergleichende Aussagen lassen sich von 27 Personen machen, deren Werte sowohl während als auch nach Exposition erhoben wurden. Bei

6 Personen mit erhöhten Werten während der Exposition normalisieren sich die Werte nach Verlassen der Abteilung.5 Personen mit erhöhten Werten während der Exposition zeigten nach Verlassen der Abteilung zunächst weiterhin pathologische Werte,die sich aber im weiteren Verlauf normalisierten.Drei Personen zeigten während und nach der Exposition durchgehend erhöhte Werte. Bei vier Personen mit erhöhten Werten während der Exposition läßt sich mach Exposition kein einheitliches Bild gewinnen,da neben normalisierten Werten in unregelmäßiger Reihenfolge auch pathologisch erhöhte Werte auftreten.Bei 7 Personen sind die Werte durchgehend normal.Bei 2 Personen sind während der Exposition normale Werte nach Exposition erhöht.
Die Harnsäureausscheidung ist ein Maß für den Purinabbau,dessen Umfang jedoch nicht durch den endgenen Stoffwechsel,sondern auch durch die Aufnahme von Purin in der Nahrung bestimmt wird.
In einer internen Untersuchung stellte der Werksarzt bei einem höhen Prozentsatz der Belegschaft,besonders in der Altersgruppe unter 45 Jahren,erhöhte Harnsäurewerte fest.(53) Ein Einfluß des ptbP auf den Harnsäurespiegel im Blut ist trotz des hohen Prozentsatzes und trotz der vier Personen mit Nekrosen bzw. Nekrobiosen bei den Leberbiopsiebefunden,die ihrerseits wieder für einen erhöhten Nukleinsäureumsatz sprechen würden,nicht anzunehmen.

3.4. Zusammenstellung der Ergebnisse der Verlaufskontrolle Befunde bei Arbeitern nach ptbP-Kontakt

Befund	pathologische Fälle	Im Verlauf normalisierte oder verbesserte Fälle
Vitiligo	18 von 31 Pers. 58,1 %	
Lebervergrößerung	3 von 23 Pers. 13 % (6 von 31 Pers. 19,4 %) +	3 von 3 Pers. 1oo % (5 von 6 Pers. 83,3 %) +
Leberparenchymalteration	7 von 23 Pers. 3o % (19 von 31 Pers. 35,5 %) +	6 von 7 Pers. 85,7 % (9 von 1o Pers. 9o %) +
Milzvergrößerung	6 von 31 Pers. 19,4 %	6 von 6 Pers. 1oo %
Struma	17 von 21 Pers. 8o,9 % (22 von 31 Pers. 71 %) +	7 von 16 Pers. 43,8 %
Erhöhung der Lymphozyten	26 von 31 Pers. 83,9 %	7 von 18 Pers. 38,9 %
Erniedrigund der Thrombozyten	8 von 29 Pers. 27,6 %	6 von 6 Pers. 1oo %
Erhöhung der Harnsäure im Blut	18 von 27 Pers. 66 %	11 von 18 Pers. 61 %
Erhöhung des Phenols im Blut	22 von 28 Pers. 79 %	
Erhöhung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase	14 von 3o Pers. 46,7 % (2o von 31 Pers. 64,5 %) +	15 von 2o Pers. 75 %

Befund	pathologische Fälle	Im Verlauf normalisierte oder verbesserte Fälle
Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transaminase	8 von 29 Pers. 27,6 % (11 von 3o Pers. 36,7 %) +	3 von 8 Pers. 37,5 % 5 von 11 Pers. 45,5 %) +
Erhöhung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	2o von 3o Pers. 66,7 % (22 von 31 Pers. 71 %) +	18 von 2o Pers. 9o % 19 von 22 Pers. 86,4 %) +
Erhöhung der Sorbit-Dehydrogenase	23 von 24 Pers. 96 %	
Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase	2 von 23 Pers. 8,7 %	
Erhöhung der Cholinrsterase	5 von 22 Pers. 22,8 %	2 von 4 Pers. 5o %
Erhöhung der Leucin-Amino-Peptidase	1 von 18 Pers. 5,6 %	
Erniedrigung der Leucin-Amino-Peptidase	1 von 18 Pers. 5,6 %	
Erhöhung der Glutamat-Dehydrogenase	16 von 28 Pers. 57,1 %	1 von 3 Pers. 33,3 %
Neutralfetterhöhung	1o von 19 Pers. 52,6 %	1 von 1o Pers. 1o %
Hypercholesterinämie	4 von 29 Pers. 13,8 %	1 von 4 Pers. 25 %
Elektrophorese: Albuminerniedrigung	13 von 24 Pers. 54 %	7 von 8 Pers. 87,5 %
alpha-1 Globulinerhöhung	2o von 25 Pers. 8o %	15 von 18 Pers. 83,3 %
alpha-2 Globulinerhöhung	18 von 25 Pers. 72 %	6 von 13 Pers. 46,2 %
beta-Globulinerhöhung	13 von 25 Pers. 52 %	6 von 9 Pers. 66,7 %

Befund	pathologische Fälle	Im Verlauf normalisierte oder verbesserte Fälle
Erniedrigung der gamma-Globuline	7 von 25 Pers. 28 %	4 von 5 Pers. 8o %
gamma-Globulinerhöhung	5 von 25 Pers. 2o %	1 von 2 Pers. 5o %
Immunglobulin-elektrophorese:		
IgG-Erhöhung	9 von 17 Pers. 52 %	
IgM-Erhöhung	9 von 17 Pers. 52 %	
Bromsulfthalein-Test path.	2o von 28 Pers. 71,4 %	
Gesamteiweißerniedrigung	12 von 27 Pers. 44,4 %	11 von 11 Pers. 1oo %

+ Es wurden auch die Personen mitberücksichtigt, die pathologische Werte erst nach Exposition zeigten, wobei davon ausgegangen wurde, daß die pathologische Änderung der Werte bei diesen Personen ebenso wie bei den Personen, die während der Exposition veränderte Werte zeigten, durch ptbP verursacht wurde.

Überblick über die individuelle Verteilung pathologischer Werte

Nummer	Tätigkeit	Beschäftigungsdauer	Depigmentierung	Milzvergrößerung	Struma Grad I o.II	Lebervergrößerung	Leberparenchymalteration	Thrombozyten	Lymphozyten	Phenol	Gesamteiweiß
1.	Anlagefahrer	1 1/2	X			X		-			
2.	Vorarbeiter	6 1/4			II				+	+	-
3.	Anlagefahrer	1 1/2	X		II			-	+	+	-
4.	Anlagefahrer	2	X	X	I	X	X		+	+	-
5.	Ing.	4			II				+	+	
6.	Anlagefahrer	5			I				+	+	
7.	Vorarbeiter	6						-	+	+	
8.	Anlagefahrer	1 1/2	X							+	
9.	Vorarbeiter	6 1/3		X	II		X	-	+	+	
1o.	Anlagefahrer	4 3/4	X	X	II		X		+	+	
11.	Dipl.-Chem.	7			II		X				
12.	Anlagefahrer	2 1/3	X								
13.	Anlagefahrer	6 1/2						-	+	+	
14.	Anlagefahrer	5	X			X	X		+	+	
15.	Dipl.Ing.	3 1/2	X		I					+	-
16.	Anlagefahrer	5	X		I				+	+	-
17.	Anlagefahrer	3 1/4							+		-
18.	Vorarbeiter	5			II			-	+		-
19.	Betriebsschlosser	5	X				X		+		
2o.	Anlagefahrer	1	X			X	X		+	+	
21.	Anlagefahrer	2	X	X	II	X	X		+		
22.	Anlagefahrer	5	X	X	II	X	X	-	+	+	-
23.	Industriemeister	7			I			-	+	+	-
24.	Anlagefahrer	5			I				+	+	
25.	Anlagefahrer	2-3	X	X	I		X		+		
26.	Anlagefahrer	2 1/4	X		I				+	+	
27.	Anlagefahrer	4	X		I				+	+	-
28.	Anlagefahrer	2 3/4			I				+	+	-

Überblick über die individuelle Verteilung phatologischer Werte

Nummer	Tätigkeit	Beschäftigungsdauer	Depigmentierung	Milzvergrößerung	Struma Grad I o. II	Lebervergrößerung	Leberparenchym-alteration	Thrombozyten	Lymphozyten	Phenol	Gesamteiweiß
29.	Betriebsschlosser	4 1/2	X		I		X		+		
3o.	Anlagefahrer	5			II				+	+	-
31.	Anlagefahrer	1 1/2	X		I				+	+	

\+ pathologisch erhöhte Werte
\- pathologisch erniedrigte Werte
X pathologische Befunde

Transaminasen Elektrophorese

Nummer	GPT	γ-Gt	GOT	Albumin	α-1-Globulin	α-2-Globulin	β-Globulin	γ-Globulin	CHE	GLDH	LDH	SDH	LAP	AP	BSP-Test	Bilirubin
1			+			+						+		+	+	+
2	+		+		+	+	+	-				+		+	+	
3			+		+			-		+					+	
4	+	+	+	-	+	+	+		+	+		+				
5				-	+	+		+								
6	+			-	+	+		+	+	+		+			+	
7	+	+	+		+	+		+		+		+			+	
8			+													
9	+	+	+	-			+		+	+	+	+			+	
10	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+		+				
11															+	
12										+		+				
13	+	+	+	-	+	+				+		+				
14	+			-	+	+	+	+				+			+	
15	+		+	-	+	+	+	+								
16	+	+	+		+	+	+	-		+	+	+			+	
17	+		+	-	+	+	+			+		+			+	
18			+		+		+	-		+		+				+
19		+	+			+										
20	+	+	+									+			+	
21	+		+							+		+			+	
22					+			-		+		+			+	
23					+	+	+			+		+	-		+	
24	+	+	+					-	+			+			+	
25	+	+	+							+		+			+	
26	+		+	-	+	+						+			+	
27				-	+	+	+					+		+		
28	+		+	-	+	+	+					+		+	+	
29	+														+	
30	+		+	-	+	+	+			+					+	
31	+		+													

4. Diskussion

In dieser Arbeit wird die Auswirkung des berufsbedingten Kontaktes mit ptbP auf den menschlichen Organismus untersucht.
In einem deutschen großchemischen Betrieb wurden über Jahre Laborwerte erhoben und verschiedene Untersuchungen bei 31 Beschäftigten durchgeführt, die sich mit der Herstellung von paratertiärem Butylphenol befaßten.
Das umfangreiche Datenmaterial erlaubte eine Verlaufskontrolle. Diese bestätigte im wesentlichen die bisherigen Forschungsergebnisse. (Vergl. Zusammenstellung der Ergebnisse der Verlaufskontrolle auf S. 89ff.)
Deutsche und ausländische Publikationen berichten übereinstimmend und unabhängig voneinander, daß nach längerer Einwirkung von in Parastellung alkylierten Phenolen vitiligoartige diffuse Hautdepigmentierungen auftreten. Diese Depigmentierungen zeigten sich auch bei 58% der Personen, die in der ptbP-produzierenden Abteilung tätig waren.
Die Behauptung von KAHN(26) und JAMES et al.(25), daß das Auftreten von Vitiligo mit der Dauer der ptbP-Exposition korreliert, konnte anhand dieser 31 Arbeiter nicht bestätigt werden. Es zeigte sich vielmehr ein enger Zusammenhang zwischen der Art der Tätigkeit in der Abteilung und dem Auftreten von Vitiligo. Personen, die sich permanent in der Anlage aufhielten, zeigten in weitaus höherem Maße Depigmentierungen als Personen, die nicht unmittelbar in den Produktionsprozeß eingeschaltet waren, wie beispielsweise Ingenieure. Aus diesem Befund folgt: Je direkter der Kontakt mit ptbP, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Depigmentierungen.
Dieser Befund beantwortet jedoch noch nicht eine zentrale Frage der wissenschaftlichen Diskussion: Verursacht ptbP die Depigmentierungen durch lokalen Kontakt oder durch Inhalation bzw. Ingestion?

Es erscheint sinnvoll,die Lokalisation der Depigmentierungen zu betrachten.Bei einigen Patienten zeigen sich Depigmentierungen an Stellen,die durchaus dem direkten Kontakt mit ptbP ausgesetzt sein können.Bei anderen Patienten treten dagegen Depigmentierungen an Stellen auf,die wahrscheinlich keinen direkten Kontakt mit ptbP hatten.Aus diesem Befund ist zu folgern,daß Depigmentierungen keineswegs ausschließlich durch lokalen Kontakt verursacht werden.

Unmittelbar gegen die These einer Depigmentierung via Lokalkontakt spricht,daß bei drei Arbeitern trotz Verätzung mit warmen ptbP-Lösungen keine Depigmentierungen an den verätzten Stellen auftraten.Gegen diesen Befund sprechen jedoch andererseits wiederum die Experimente am Menschen von KAHN(33),der durch lokale ptbP-Applikation Depigmentierungen erzeugte.

Andererseits stützen die Erfahrungen der Russen und Japaner sowie Tierexperimente die Inhalationsthese.Für die Inhalationsthese spricht ein weiterer Befund dieser Arbeit,nämlich daß bei nahezu allen Patienten mit Vitiligo Störungen an inneren Organen auftraten.

Es scheint somit unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Forschungsstandes sowie der Befunde dieser Arbeit nicht möglich, die oben gestellte Frage alternativ zu beantworten.

Vieles spricht dafür,daß sowohl lokaler Kontakt mit ptbP als auch Inhalation zu Depigmentierungen führen können.

Biochemisch betrachtet werden in der Literatur verschiedene Lösungsvorschläge für die Interaktion von ptbP bei der Melaninsynthese angeboten.

MALTEN nimmt nach NAKAJIMA'S und ITHO'S Vorstellungen (1967) (3o) an,daß ptbP die Aktivität der Thyrosinase vermindert.

KAHN(26) schließt sich der Auffassung von BABANOV und CHUMAKOV an,daß eine Hydroxilation von Phenol zu Catechol die Basis der phenolischen Depigmentierungen sein kann.Eine ähnliche biochemische Umwandlung läuft bei der Pigmentbildung ab,wenn Tyrosin zu Dopa umgewandelt wird.

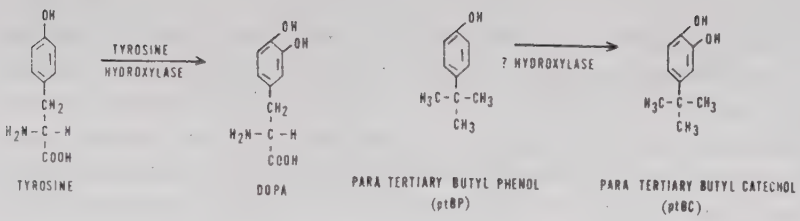


Abb.Nr.23 aus: Kahn,G.: "Depigmentation Caused By Phenolic Detergent Germicides." Archives of Dermatology 1o2,Seite 185 (197o)

Mc GUIRE (18) vertritt die These,daß ptbP eine kompetitive Hemmung des Enzyms Tyrosinase bewirkt und somit die Oxidation von Tyrosin verhindert.Dem hält Walter B.SHELLY(46) entgegen, daß die Depigmentierungen in jedem Fall reversibel sein müßten, würde man eine einfache Tyrosinasehemmung annehmen.Er übernimmt die Auffassung von RILEY (197o/71)(39),daß die Tyrosinase Phenole in freie Radikale umwandelt,die wieder eine Lipidperoxidation einleiten und eine permanente Melanozytenzerstörung oder -schädigung zur Folge haben.
GOLDMANN und THIESS(16) vermuten,daß ptbP im intermediären Stoffwechsel zu Hydrochinen umgewandelt wird.Die Hydrochinonvergiftung hat OETTEL 1936(34) untersucht.
LERNER(29) gelang der Nachweis,daß die Tyrosinase in den Melanozyten inaktiv vorliegt,durch strahlungsenergetische Belastung der Haut aber aktiviert wird und dann über eine Tyrosinoxidation zum Dopa-Melanin führt.
Aus der Tatsache,daß ein oxidativer Prozeß Vorraussetzung einer Melaninbildung in den Melanozyten ist,läßt sich ableiten,daß die Beeinflussung einer fermentativen Oxidation durch entsprechende körperfremde oder auch körpereigene Verbindungen von wesentlicher Bedeutung ist.Entsprechend einer Aktivierung kann

durch Prozesse,die mit einer Freisetzung z.B. von Thiolgruppen, einer Verschiebung des Redoxpotentials und einer Entwicklung biologischer Antioxidantien einhergehen,eine Hemmung der Tyrosinase erzielt werden.
BRUN(1972)(2) stellte für die Entwicklung der Vitiligo die Hypothese auf,daß die Melanogenese durch phenolische Stoffwechselprodukte des Organismus gehemmt werden könnte.Wenn also ptbP mit Dopa und seinen Derivaten reagiert,kann es auch mit dessen Vorstufen,Phenylalanin und Tyrosin,reagieren.
PtbP behindert meines Erachtens die Biosynthese von Tyrosin aus Phenylalanin.Dadurch wird auch das Phänomen erklärbar,daß 12 der 18 Patienten mit Vitiligo eine mehr oder weniger große Struma zeigten.
Es ist offensichtlich,daß ptbP in den Stoffwechsel der Schilddrüse eingreift. 22 der 31 Patienten zeigten eine Vermehrung des Drüsengewebes.Diese Interaktion in den Schilddrüsenstoffwechsel resultiert in einer verringerten Ausschüttung von Trijodthyronin und Thyroxin.Diese leicht eingeschränkte Hormonsynthese wird wiederum durch die vermehrte basale TSH(Thyreoides stimulierendes Hormon) Sekretion kompensiert und bewirkt die euthyreote Stoffwechsellage,die ausnahmslos alle Patienten zeigten.
Die Hauptursache der Kropfbildung dürften die Störung der Thyroxin resp.Thyreoglobulinbildung und andererseits die Auswirkung dieser Störung auf die Hypophyse sein.Unter Wirkung von TSH kommt es zu einer Stimulierung der Schilddrüsentätigkeit und zur Hyperplasie der Schilddrüse.Diese Kompensation durch Massenzunahme könnte durch Tyrosinmangel ausgelöst worden sein.
Neben diesen vom Körper mehr oder weniger nicht regulierbaren Aktivierungs- bzw.Inaktivierungsmechanismen wird die Melaninsynthese von den Hormonen der Hypophyse(MSH) und der Epiphyse(Melatonin) gesteuert.Der Antagonist der MSH ist das Melatonin,das die Ausbreitung der Melaningranula in der Zelle hemmt.In der Epiphyse wird das Melatonin aus Serotinin gebildet.Es könnte Melatonin

verstärkt wirkbar bleiben,wenn es nicht regelrecht in der Leber abgebaut würde.

Ob nun eine verminderte Tyrosinbildung oder obige Vermutung oder irgendeine andere Störung in der Leber anzutreffen ist,wage ich nicht zu beurteilen.Fest steht aber,daß auffällige Leberbefunde bei 24 der 31 Personen anzutreffen sind.Hierbei sei angemerkt, daß dieser auffällige Leberbefund sich auf die Leberszintigramme, auf Leberbiopsiebefunde,auf pathologische BSP-Teste,auf erhöhte Transaminasen und andere Enzymwerte stützt.Enzymaktivitäten im Serum bei gesunden Personen sind sehr konstant,sie haben keinen sicheren Zirkandianrhytmus.Verlaufsbeobachtungen von E.und F.W. SCHMIDT(15) über mehrere Jahre zeigten,daß die intraindividuelle Variabilität sehr gering ist.Auch mit ansteigendem Lebensalter verändern sich die Aktivitäten der Leberenzyme physiologisch nicht(51).Folglich ist es gerechtfertigt,auch leicht von der Norm abweichende Enzymaktivitäten als Leberfunktionsstörungen zu werten.Von diesen 24 Personen mit teilweise sehr geringen Leberfunktionsstörungen,teilweise aber auch erheblichen Leberschäden zeigten 15 Personen gleichzeitig eine Vitiligo,17 Personen gleichzeitig eine Struma und 11 Personen die Trias von Vitiligo,Struma und funktionellen Leberstörungen.

Die von RODERMUND und WIELAND aufgestellte und von GOLDMANN und THIESS bestätigte These,daß ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depigmentierungen,Schilddrüsenfunktionsstörungen und Störungen des intrahepatischen Stoffwechsels der Leber besteht, wird durch die Befunde dieser Arbeit somit erneut bestätigt. Zusätzlich zu dieser Trias zeigten 5 von 6 Personen insgesamt eine Milzvergrößerung.Die sechste Person zeigte lediglich keine Vitiligo,hatte aber eine Struma Grad II und eine erhebliche Leberfunktionsstörung.Relativ starke Leberschäden zeigten alle 6 Personen mit Milzvergrößerung und immerhin vier dieser sechs zeigten eine Struma Grad II.

Dieser Befund deutet darauf hin,daß bei schwerwiegenden ptbP-Vergiftungen auch eine Milzvergrößerung anzutreffen ist.

RODERMUND und WIELAND(43) berichten von 3 Personen mit Vitiligo, einer intrathyreoidalen Störung der Schilddrüsenhormonsynthese und gleichzeitig einem positiven Autoantikörpernachweis gegen Schilddrüsenmaterial.(Diese 3 Personen gehören zu den 31 Untersuchten dieser Arbeit.)Die Autoren nehmen an,daß bei diesen Fällen eine gleichzeitige Schädigung der Zellen verschiedener Organsysteme durch ptbP mit konsekutiven immunologischen Vorgängen vorliegen könnte.Fälle von Vitiligo sui generis mit Autoantikörpern gegen Schilddrüsenmaterial werden in der Literatur beschrieben. Auch in den von GOLDMANN und THIESS(16) durchgeführten Untersuchungen waren die Immunteste- allerdings vornehmlich in nicht beruflich bedingten Vitiligofällen- positiv.
Es ist nicht möglich,bei dem vorliegenden Patientengut Aussagen über autoimmunologische Prozesse gegen Schilddrüsenmaterial zu machen,da nur bei den oben von RODERMUND und WIELAND beschriebenen 3 Arbeitern die besagten Autoantikörperteste gegen Schilddrüsenmaterial gemacht wurden.Andererseits sind bei 26 der 31 Personen,also bei 83%,die Lymphozytenwerte erhöht.Das spräche für eine Aktivierung des Immunsystems.
Bei Betrachtung der Werte der Immunglobulinfraktion imponiert ebenfalls eine Erhöhung:Bei 5o% ist dieIgG und bei wiederum 5o% die IgM-Fraktion erhöht.Auch dieser Befund spricht für eine Aktivierung des Immunsystems.
Eine Thrombozytopenie läßt sich bei acht Personen feststellen, wobei darauf hinzuweisen ist,daß fast alle in der ptbP-Abteilung Beschäftigten sehr niedrige Thrombozytenwerte zeigten.GOLDMANN und THIESS stellten in ihrer Untersuchung(16) bei 6 von 48 Personen,die mit ptbP kontakt hatten,eine Thrombopenie fest.Von diesen 6 Personen zeigte keiner Vitiligo oder andere Krankheitserscheinungen.Im Gegensatz zu den von GOLDMANN und THIESS untersuchten Personen zeigten die acht Personen neben der Thrombozytopenie durchaus andere Krankheitserscheinungen,und zwar hatten zwei Personen außerdem Vitiligo,fünf Personen eine Struma (da-

von 4 sogar eine Struma Grad II) und vier stärkere Leberfunktionsstörungen.
Bei der Verlaufskontrolle war auffallend,daß bei einigen Patienten noch sehr lange Zeit nach Kontakt mit ptbP pathologische Laborwerte vorhanden waren,obwohl doch anzunehmen wäre,daß nach Beendigung des ptbP-Kontaktes die Vergiftungserscheinungen sich schnell zurückbilden müßten.Auch die Depigmentierungen scheinen sich bei einigen Patienten eher noch verstärkt zu haben.Diese Tatsache ließe sich dadurch erklären,daß ptbP als lipophiler Stoff in den Fettdepots gespeichert wurde und von dort je nach Speichermenge und Fettabbau wieder ins Blut gelangte.
Zur endgültigen Abklärung von Pharmakokinetik und Metabolismus von ptbP müßten weitere Untersuchungen dürchgeführt werden; eine tierexperimentelle Studie ist unabdingbar.
Ausblickend sei darauf hingewiesen,daß kürzlich ein Bericht von IKEDA et al(23) erschien,in dem ein System entwickelt wurde,mit dem quantitative Messungen von depigmentierenden Phenolen und Catecholen im Urin möglich sind.Es zeigte sich,daß Depigmentierungen erst dann auftraten,wenn ein bestimmter Grenzwert überschritten war,so daß mit Hilfe dieser Messungen Depigmentierungen verhindert werden können.

5. Anhang : Bilddokumentation der Depigmentierungen

Abb.Nr.26 Lendenregion

Alle Abbildungen [illegible] gleichen Patientin (Nr.2)

Abb. Nr. 27
Fuß von Patient Nr. 20

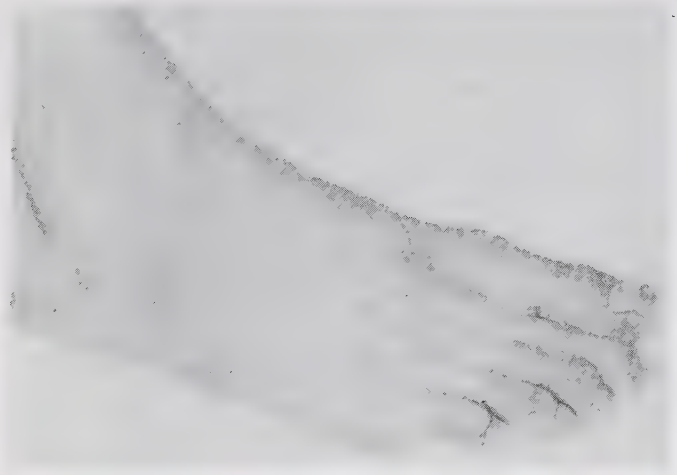


Abb. Nr. 28 Fuß von Patient Nr. 21

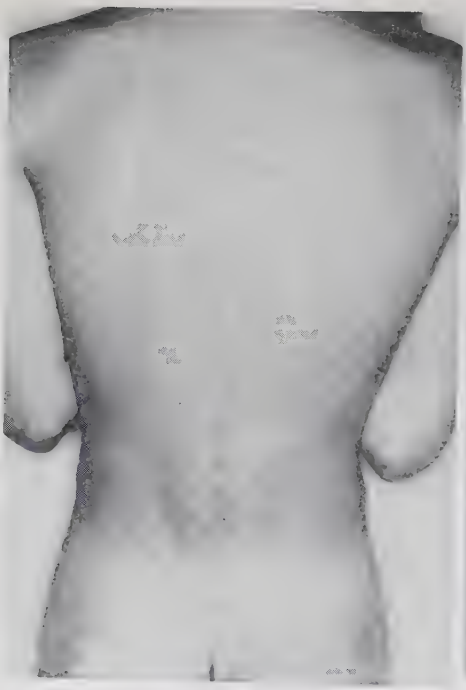


Abb.Nr. [illegible]

Abb.Nr.30 Penisschaft und [illegible]ichel

Abb.Nr.31 Hände

Alle Abbildungen zeigen den gleichen Patienten (Nr.21)

6. Literaturverzeichnis

1) BLEEHEN,S.S.,PATHIC,M.A.,HORI,Y.,FITZPATRIC,T.B.: Depigmentation Of Scin With 4-Isopropylcatechol,Mercaptoamines And Other Compounds.Journal of Investigative Dermatology 5o,1o3-117(1968)

2) BRUN,R.: Beitrag zur Frage der experimentellen Depigmentierung.Parfümerie und Kosmetik,Band 42,Heft 12, 475-479(1961),Band 43,Heft 1,1-9, Heft 2,44-49,Heft 3,78-85(1962)

3) BRUN,R.: Constribution a l'etude de la Depigmentation experimentelle.Bulletin de l'Institut National Genovois LXI,1-71(1961)

4) BRUN,R.: Effect Of The Ethyl-Ether Of Hydroquinone On Pigmentation And On The Cells Of Langhans.Dermatologica 134,125-128(1967)

5) BUNDESGESUNDHEITSAMT(Herausgeber): Mitteilungen aus dem Bundesgesundheitsamt:Gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des Lebensmittelgesetzes 56.Mitteilung.Stand vom 1.9.1969. Bundesgesundheitsblatt,12.Jahrgang,Nr.22,37o-371(1969)

6) CALNAN,C.D.,HARMAN,R.R.M.:Studies In Contact Dermatities: Sensitivity To PtbP.Transactions of the St.John's Hospital Dermatological Society 43,27-32(1958)

7) CHOPMAN,P.W.M.,LEWIS,M.G.,PHILLIPS,I.M.,ELLIOT,P.G.:

Immunological Associations Of The Halo Naevus With Cutaneous Malignant Melanoma.British Journal of Dermatology 88,127-137(1973)

8) CHUMAKOV,N.N.,BABANOV,G.P.,SMIRNOV,A.G.:
Vitiligonoid Dermatoses In Workers Of Phenol-Formaldehyd-Resign Works.Vestnik dermatologii i venerologii,Band 36,1,Heft 4,3-8 (1962)

9) CUNLIFFE,W.J.,HALL,R.,NEWELL,D.J.,STEVENSON,C.J.:
Vitiligo,Thyroid Disease And Autoimmunity.The British Journal of Dermatoligy 8o,135-139(1968)

1o) DINGLE,P.R.,FERGUSON,A.,HORN,D.B.,TUBMAN,J.,HALL,R.:
The Incidence Of Thyreoglobin Antibodies And The Thyroid Enlargement In A General Practice In North-East England.Clinical and Experimental Immunology 1, 277-284 (1966)

11) ENGELHARDT,A.: Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik.Stuttgart-New-York(1974)183-186

12) EPPER,C.E.,HOUSSAY,A.B.,SANCHO,O.:
Effects Of X-Rays In Different Phases Of The Hair Cycles After Castration In Mice.Acta Physiologica Latino Americana 21,3o3-3o9 (1971)

13) FOUSSEREAU,M.J.,PETITJEAN,J.,BARRE,J.G.:
Exzema aux bracelets-montres par allergie ades resines formol-p-

tert.-butylphenol des colles pour cuir.Bulletin de la Societe Francaise de Dermatologie 75,630-635 (1968)

14) GELLIN,A.G.,POSSICK,P.A.,PERONE,V.B.: Depigmentation From 4-Tertiary Butyl-Catechol-An Experimental Study.The Journal of Investigative Dermatology 55,190-197(1970)

15) GERLACH,U.,LAUDAHN,G.,OTTO,P.,RIMBACH,E.,SCHMIDT,E.,u.F.W.: Die Bedeutung der enzymatischen Analyse in der Medizin.Sonderdruck aus 'Methoden der enzymatischen Analyse'2.Auflage(1970) Weinheim/Bergstraße. 6-30

16) GOLDMANN,P.,THIESS,A.M.: Berufsbedingte Vitiligo durch ptbP,eine Trias von Vitiligo, Hepatose und Struma.Der Hautarzt 27,155-159(1967)

17) GOUDIE,R.B.,ANDERSON,J.R.,GRAY,K.G.: Complement Fixing Antihyroid Bodies In Hospital Patients With Asymtomatic Thyroid Lesions. Journal of Pathology and Bacteriology 77.389-396(1959)

18) GUIRE,MC,J.,HENDEE,J.: Biochemical Basis For Depigmentation Of Skin By Phenolic Germicides.The Journal of Investigative Dermatology 57,(4)256-261 (1971)

19) HADDOW,A.: The Artifical Induction Of Coat Colour-A Final Report And a Review.Perspectives in Biology and

Medicine 16,27o-279(1973)

2o) HARA,I.,NAKAJIMA,T.: Studies On The Leukoderma Caused By Alkylphenols.XVI th International Congree On Occupational Health 635-637 (1969)

21) HAUSER,W.: Lokalisation von Hautkrankheiten im Gesicht.Fortschritte der Medizin 92,875-916 (1974)

22) IKEDA,M.,OHTSUJI,H.,MIGAHARA,S.: Two Cases Of Leukoderma,Presunably Due To Nonyl-Or Octylphenol In Synthetic Detergents.Industrial Health 8,192-196 (197o)

23) IKEDA,M.,HIRAJAMA,T.,WATANABEE,T.,HARA,I.: GLC Analysis Of Alkylphenols,Alkylcatechols And Phenylphenols In The Urine Of Workers As A Mesure To Prevent Occupational Leukoderma.International Archives of Occupational and Environmental Health 41,125-128 (1978)

24) ITO,K.,NISHITANI,K.,HARA,I.: A Study Of Cases Leukodermatosis Due To Phenyl-Phenol Compounds. Bulletin of Pharmaceutical Research Institute 76,5-13 (1958)

25) JAMES,O.,MAYES,R.W.,STEVENSON,C.J.: Occupational Vitiligo Induced By Para -Tert.-Butylphenol,A Systemic Desease?.The Lancet,December 1o,1217-1219(1977)

26) KAHN,G.: Depigmentation Caused By Phenolic Detergent Germicides.Archi-

ves of Dermatology 1o2,177-187 (197o)

27) LANGHOF,H.,FEUERSTEIN,M.,SCHABINSKI,G.: Melaninantikörperbildung bei Vitiligo.Der Hautarzt16,2o9-212 (1965)

28) LASSUS,A.,APALAJAHTI,A.,BOLOMQUIST,K.,MUSTAKALLIO,M., KIISTALA,U.: Vitiligo And Neoplasms.Acta Dermatovenerologica(Stockh.)52, 229-232 (1972)

29) LEARNER, A.B.: On The Ethiology Of Vitiligo And Grey Hair.American Journal of Medicine 51,141-147 (1971)

3o) MALTEN,K.E.,SEUTER,E.,HARA,I.,NAKAJIMA,T.: Occupational Vitiligo Due To Paratertiary Butylphenol And Homologues.Transactions of the St. John's Hospital Dermatological Society 57,115-131 (1971)

31) MALTEN,K.E.: Occupational Eczema Due To Paratertiary-Butyl-Phenol In A Shoe Adhesive,Dermatologica 117, 1o3-1o9 (1958)

32) MALTEN,K.E.,AERSSEN,van,R.G.L.: Kontaktekzeme durch Leime bei Schuhmachern und Schuhträgern. Berufsdermatosen 1o,264-268 (1962)

33) Vergl. MALTEN,K.E.,SEUTER,E.,HARA,I.,NAKAJIMA,T.: Occupational Vitiligo Due To Paratertiary Butylphenol And Homologues.Transactions of the St. John's Hospital Dermatological

Society 57,115-131 (1971)

34) OETTEL,H.: Die Hydrochinonvergiftung.Naunyn Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 183,319-362(1936)

35) OKUMARA,J.,SHIRAI,T.: Vitiliginous Lesions Occuring Among Workers In A Phenolderivative Factory.(English Summary) Japanese Journal of Dermatology 72,618 (1962)

36) OLIVER,E.A.,SCHWARTZ,L.,WARREN,L.H.: Occupational Leukoderma of American Medical Association 113,Number 1o,927-928 (1939)

37) POTTEN,C.S.: Radiation Depigmentation Of Mouse Hair:Effect Of The Hair Growth Cycle On The Sensitivity,Journal of Investigative Dermatology 55, 41o-418 (197o)

38) RILEY,P.A.: Hydroxyanisole Depigmentation: -In Vivo-Studies.Journal of Pathology 97,185-192 (1969)

39) RILEY,P.A.: Mechanism Of Pigment-Cell Toxicity Produced By Hydroxyanisole. Journal of Pathology 1o1,163-17o (197o)

4o) RODERMUND,O.E.,WIELAND,H.: Vitiligoartige Depigmentierungen durch paratertiäres Butylphenol. Zeitschrift für Hautkrankheiten 49(11),459-465 (1974)

41) RODERMUND,O.E.,WINKLER,C.,WUTTKE,H.: Zur Frage der Schilddrüsenbeteiligung bei Vitiligo.Zeit-

schrift für Hautkrankheiten 5o (9),365-37o (1975)

42) RODERMUND,O.E.,JÖRGENS,H.,MÜLLER,R.,MARSTELLER,H.-J.: Systemische Veränderungen bei berufsbedingter Vitiligo.Der Hautarzt 26,312-316 (1975)

43) RODERMUND,O.E.,WIELAND,H.:Vitiligoartige Depigmentierungen, Leber-,Milzveränderungen und Struma durch beruflichen Kontakt mit paratertiärem Butylphenol-eine 'neue' systemische Berufskrankheit.Berufsdermatosen 23,193-195 (1975)

44) SEARLE,C.E.: The Selective Depigmenting Action Of 8-Hydroxy-Quinoline On Hair Growth In The Mouse.British Journal of Dermatology 86,472-48o (1972)

45) SHELLY,W.B.,RAQUE,C.J.: Delayed Patterned Hair Depigmentation In CBA/J Mice Following Application Of Laundry Ink. Journal of Investigative Dermatology 59,2o2-2o5 (1972)

46) SHELLY,W.B.: P-Cresol: Cause Of Ink-Induced Hair Depigmentation In Mice.British Journal of Dermatology 9o, 169-173 (1974)

47) SPENCER,M.C.: Leukoderma Following Monobenzyl-Ether Of Hydroquinone Bleaching. Archives of Dermatology and Syphilology 86,615-618 (1962)

48) STECHER,P.G.,FINKEL,M.J.,SIEGMUND,O.H.,SZAFRANSKI,B.M.: The Merck Index Of Chemicals And

Drugs-An Enceclopedia For Chemists,Pharmacists,Physicans And Members Of The Allied Professions. 7th Edition,published by Merck & Co.Rahway,New Jersy(196o) Seite 182

49) TADZHIBAEV,T.T.,BURSHTEIN,C.I.: Phenomena Of Autoantigenicity In Experimental Depigmentations. Vestnik dermatologii i venerologii 46(12),44-48 (1972)

5o) VRIES,De,H.R.: Allergic Dermatitis Due To Shoes. Dermatologoca 128,68-75 (1964)

51) WALLHÖFER,H.,SCHMIDT;E.,SCHMIDT,F.W.: Synopsis der Leberkrankheiten. Lehrbuch und Atlas zur Diagnostik. Stuttgart(1974),23

52) WIELAND,H.: Ausführungen nach Angaben des leitenden Werksarztes H.Wieland

53) WIELAND,H.: Aussage des leitenden Werksarztes H.Wieland (eigene im Werk erhobene statistische Studie)

54) ZAVADSKY,V.N.,KHOVANOVA,E.M.: Experimental Investigations Of Morphogenetic Properties Of Certain Inducing A Vitiligo Phenocopy.Genetika 2,132-139 (1975)

Herrn Professor Dr. med. O.E. Rodermund, Leiter der Abteilung für Dermatologie an der Universität Ulm, möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Besonders sage ich Herrn Dr. med. H. Wieland, leitender Arzt der werksärztlichen Abteilung der Union-Kraftstoff-Werke in Wesseling, der sehr zum Werden dieser Arbeit beigetragen hat, von Herzen Dank.

L e b e n s l a u f

Am 23.12.1953 wurde ich, Christa Breitenfeldt, als zweites Kind von Günter Breitenfeldt und seiner Ehefrau Marga, geb. Giese, in Moers geboren.
1960 wurde ich in die Eichendorff-Schule in Moers eingeschult.
Die Realschule besuchte ich von 1964 bis 1967, von der ich dann 1967 auf das staatliche Aufbaugymnasium in Moers überwechselte. Im Mai 1973 legte ich die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1973/74 studierte ich Agrarwissenschaft an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn.
Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1974 ebenfalls in Bonn. Im März 1976 bestand ich das Physikum, im März 1977 den ersten Abschnitt und im März 1979 den zweiten Abschnitt des Staatsexamens.
Das praktische Jahr habe ich im Jung-Stilling-Krankenhaus in Siegen absolviert. Mein Fahlfach war Urologie.